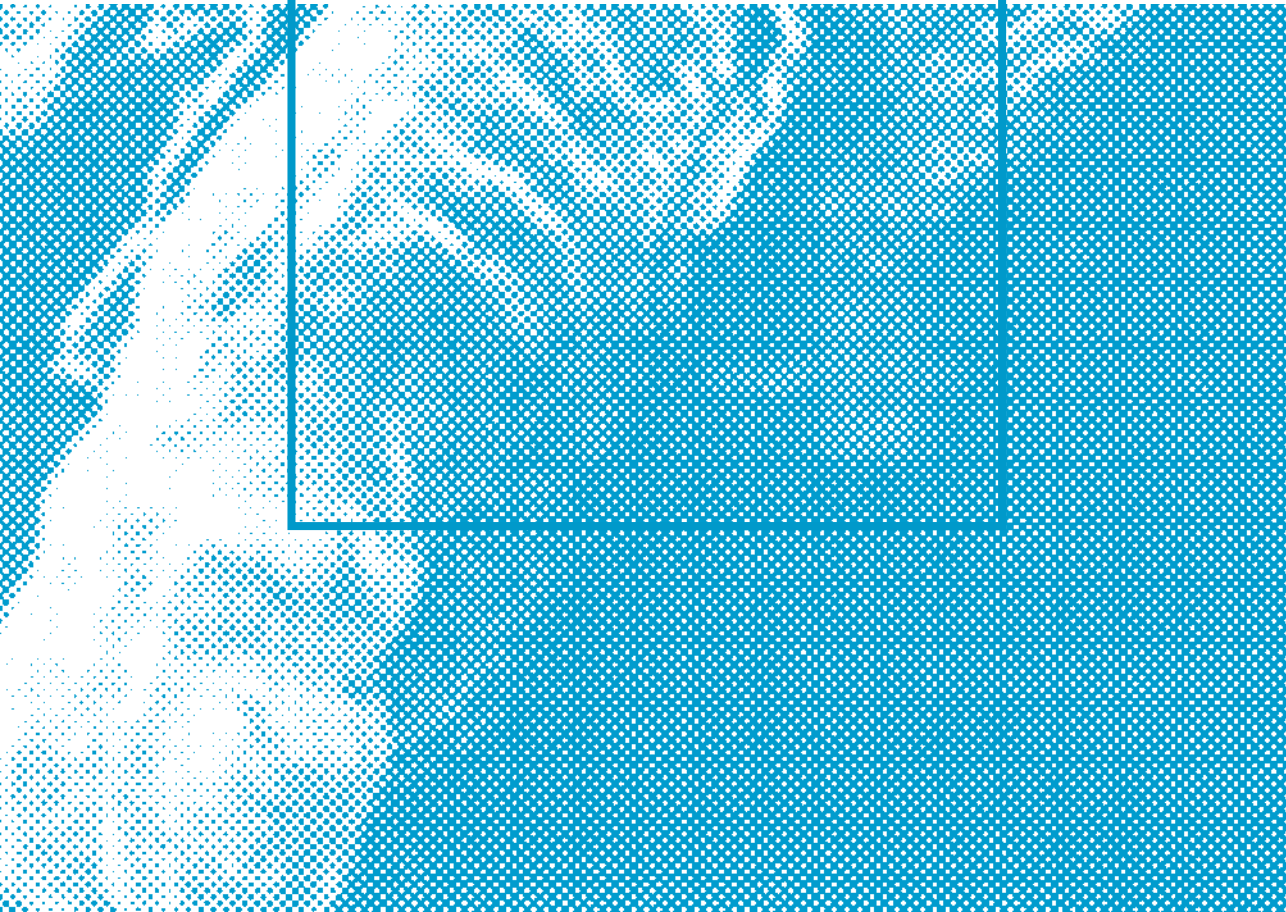


Herausgegeben von
Jochen Fanghänel,
Michael Behr, Peter Proff

teratologie heute



teratologie heute

Herausgegeben von
Jochen Fanghänel, Michael Behr, Peter Proff

ISBN 978-3-00-045476-9

Geleitwort

Zur teratologischen Forschung

Die Teratologie hat sich zu einer interdisziplinären Forschungsrichtung entwickelt. War es zunächst nur eine beschreibende Wissenschaft, trat mehr und mehr die Suche nach dem Ursachegefüge in den Vordergrund. An der Zusammenarbeit zahlreicher Fachrichtungen mit ihren eigenen Fragestellungen und Methoden ergibt sich für die teratologische Forschung ein breites Spektrum, das sich von medizinisch-theoretischen Grundlagen bis hin zur klinischen Anwendung erstreckt.

Im Vordergrund stehen nicht mehr nur der Einsatz von Substanzen und die Wirkung von Noxen sowie die Überprüfung im Tierexperiment. Vielmehr stehen auf klinische Belange ausgerichtete Fragestellungen im Mittelpunkt des Interesses. Aber es gibt auch noch viele Aufgaben, die die Teratologen zu meistern haben.

- Kein Fach musste so intensiv um seine Selbständigkeit kämpfen wie die Teratologie, die gegenwärtig weniger an der Hochschule, denn mehr außeruniversitär in der Industrie und in Forschungsinstituten angegliedert ist.
- Kein Fach hat sich so widersprüchlich und schwierig entwickelt.
- Kein Fach hat sich erst durch so viele traurige Berühmtheiten und Ereignisse

weiterentwickelt und ist von Sensationsscherei begleitet gewesen.

- In keinem anderen Fach gibt es den Nachholbedarf einer sinnvollen Nomenklatur.

Der große Aristoteles hat einmal gesagt: „Wer die Dinge von Anfang an wachsen sieht, wird sie am besten verstehen“. In seinem, wegweisenden, Sinne wollen wir unsere teratologischen Forschungen betreiben und das 11. Teratologie Symposium sah sich dieser Tradition verpflichtet.

Der vorliegende Band enthält eine breite Palette von teratologischen Untersuchungen, welche auf dem 11. Teratologie Symposium vom 20. – 22.09.2012 in Regensburg in einem interdisziplinären Meinungsaustausch vorgestellt wurden. Möge er von den zahlreichen Bemühungen um eine fruchtbare interdisziplinäre teratologische Forschung Zeugnis ablegen und Anregungen für weitere Forschungsvorhaben geben.

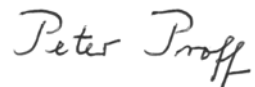
Die Organisatoren des Symposiums danken den Sponsoren, sowie der Leitung der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg für die Unterstützung.



Jochen Fanghänel



Michael Behr



Peter Proff

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort. Zur teratologischen Forschung <i>J. Fanghänel, M. Behr, P. Proff</i>	3
Inhaltsverzeichnis	5
Grusswort zum 11. Teratologie Symposium <i>T. E. Reichert</i>	8
Programm des 11. Teratologie Symposiums in Regensburg vom 20.09-22.09.2012	9
Sponsoren des 11. Teratologie Symposiums 2012 in Regensburg	14
I. Teratologie heute <i>J. Fanghänel, P. Proff, M. Behr, D. Kubein-Meesenburg, C. Kirschneck, N. Gersdorff</i>	15
II. Dentofaziale Fehlbildungen – Fehlbildungen im Bereich des Schädels	21
Dentofaziale Fehlbildungen – Ätiologie und Pathogenese <i>W. Götz</i>	21
Zur Embryologie und Teratologie der Schädelbasis – Ein Überblick <i>A. Prescher</i>	25
Genetische Ätiologie der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten <i>E. Mangold</i>	29
30 Jahre Spaltprävention in der Klinik <i>J. Schubert, K. Scheller</i>	35
Neuere Untersuchungen zur Prävention bei genetisch determinierter Spaltbildung an der A/WySn-Maus <i>K. Scheller, J. Schubert</i>	41
Zur primären Pneumatisation des Sinus maxillaris bei spaltinduzierten Rattenfeten <i>M. Heß, J. Weingärtner, T. Koppe</i>	45

Nutritionsstörungen – Ein teratogener Faktor. Beitrag zur Durchblutungsmessung <i>A. Niklas, A. Jäger, K.-A. Hiller, J. Putzger, C. Ermer, S. Ganichev, I. Schulz, G. Monkman, P. Römer</i>	49
Multiple Nichtanlagen der Zähne – Prothetische Versorgung von Patienten <i>M. Behr, J. Fanghänel, P. Proff</i>	55
Variationen in der Zahnanzahl – Verbreitungsgrad in Gambia, Afrika <i>T. Lietz, S. Baumgärtl, F. Heinemann, G. Stoya</i>	59
Maxillo-nasale Hypoplasie (Binder Syndrom – Binder Phenotyp) – Multikausalität, Prävention und Therapie <i>J.C. Roldán, H. Terheyden</i>	65
Bewegungsstruktur der Mandibula und morphologische Anordnung (Norm-Teratologie) <i>D. Kubein-Meesenburg, S. Weber, C. Hansen, S. Fricke-Zech, R. Sadat-Khonsari, H. Nägerl, D. Ihlow, N. Gersdorff</i>	71
Cephalothoracopagus monosymmetros – Eine radiologische Analyse <i>A. Prescher, R. Krassny</i>	79
III. Fehlbildungen verschiedener Körperregionen	83
Mechanische Genwirkungen!? – Eine Frage der Teratologie <i>R.-J. Radlanski</i>	83
Ektodermale Dysplasie. Teratogenese des Ektoderms – ein Fallbericht <i>A. Castro Laza, J. Fanghänel, P. Proff</i>	91
Der Mensch als genetisches Modell – Epidermale Nävi <i>C. Hafner</i>	95
Ätiologie und Klinik der Dysostosis cleidocranialis und in vitro Untersuchung zur Biomineralisation von RUNX2 ^{+/-} - Osteoblasten <i>P. Proff, J. Fanghänel, H. Hösl, P. Römer</i>	97
Phänotypische Charakteristika der PDL-Zellen von zwei Patienten mit kleidokranialer Dysplasie <i>S. Lossdörfer, B. A. Jamra, B. Rath-Deschner, W. Götz, R. A. Jamra, J. Winter, B. Braumann, A. Jäger</i>	105

Morbus Klippel-Trénaunay-Weber-Syndrom – Eine Fallkasuistik <i>A. Faltermeier, E.-K. Waller, C. Reicheneder, P. Proff</i>	111
Kongenitaler Hyperinsulinismus – Differenzierte Chirurgie <i>W. Barthlen</i>	117
Genese und Pathogenese des Lymphgefäßsystems <i>K. Buttler, P. Kasten, J. Wilting</i>	123
Die Verflechtung der Gelenke der Hand und mögliche Abweichungen von der Physiologie – Teratologie? <i>D. Kubein-Meesenburg, P. Proff, H. Nägerl, J. Fanghänel, L.- K. Meesenburg</i>	129
Überzählige Fußknochen: phylogenetisch, ontogenetisch-teratologisch, pathogenetisch? <i>S. Rammelt, A. Prescher</i>	137
Von Hirschen und Menschen. Über ektodermale morphologische Reaktionen auf organferne Störfaktoren <i>H. Seipelt, T. Schneider</i>	141
IV. Experimentelle Studien zur Teratologie	145
Zur teratologischen Wirkung der Hypermethioninämie – Eine tierexperimentelle Studie <i>P. Römer, P. Proff, J. Weingärtner</i>	145
Regulation von Glutathionperoxidase-1 in der Synchrondrosis sphenooccipitalis <i>P. Römer, P. Proff, C. Kirschneck</i>	149
Der Einfluß eines Vitamin B6-Mangels auf die Lebern von säugenden Ratten. Ein teratologisches Experiment <i>J. Weingärtner, P. Römer, F. Dombrowski, C. Wolke, P. Proff, O. v. Bohlen u. Halbach, U. Lendeckel</i>	151
Zur Wirkungsweise okklusaler Aufbissbehelfe – Untersuchungen mit kinematographischen und elektromyographischen Verfahren sowie funktionellem MRT (fMRT) <i>B. Kordaß, R. Lickteig, S. Ruge, M. Lotze</i>	155
Stichwortverzeichnis	165

Vorwort des 11. Teratologie Symposiums



Werte Kolleginnen und Kollegen, verehrte Gäste,

im Namen der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg möchte ich Sie sehr herzlich als Dekan zum 11. Teratologie Symposium willkommen heißen.

Wir freuen uns, dass Sie den Weg zu uns in die Oberpfalz gefunden haben und mithelfen, die lange Tradition dieser Veranstaltung fortzusetzen. Das Programm der Tagung ist hoch interessant. Die Referenten und Vorsitzenden präsentieren ein breites Spektrum der Teratologie.

Die wichtigen Grundlagenfächer Embryologie und Teratologie gewinnen gegenwärtig eine immer größere Bedeutung, nicht zuletzt, um Entwicklungs-, Wachstums- und Adaptationsprozesse besser verstehen zu helfen. Der große Wissenschaftler Aristoteles sagte einmal „Wer die Dinge nicht von Anfang an studiert, wird sie nie verstehen“.

Ich wünsche in diesem Sinne allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern einen regen Wissenschaftsaustausch.

Wir hoffen, dass das vorliegende breit gefächerte und interessante Programm für Sie informativ und diskussionsanregend ist, wobei es sich auch im Pausengespräch und zur Abendveranstaltung im Gasthaus „Leerer Beutel“ hervorragend direkt und unkompliziert diskutieren lassen dürfte.

Den Gästen, die sich vielleicht zum ersten Mal in unserer Stadt befinden, möchte ich noch mit auf den Weg geben, den Kongressbesuch auch zu einem Gang in die einzigartige historische Altstadt zu nutzen.

Ich freue mich auf Ihr Kommen.

Mit besten Grüßen
Ihr

A stylized, handwritten signature in black ink, appearing to read 'T. Reichert'.

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
Dekan der Fakultät für Medizin

Programm des 11. Teratologie Symposiums in Regensburg vom 20.09–22.09.2012

Eröffnung und Begrüßung

Donnerstag, 20.09.2012

Fanghänel, J. (Regensburg):

Teratologie im Wandel der Zeiten

Götz, W. (Bonn):

Dentofaziale Fehlbildungen – Ätiologie und Pathogenese

Sitzung 1

Donnerstag, 20.09.2012

Genetische Ursachen

Vorsitz: Mangold, E. (Bonn), Behr, M. (Regensburg)

Radlandski, J. R. (Berlin):

Mechanische Genwirkungen!? – Eine Frage der Teratologie

Schulz, H. (Regensburg):

Die Rolle der Epigenetik in der Teratologie

Hafner, Ch. (Regensburg):

Der Mensch als genetisches Modell – epidermale Nävi

Barthlen, W. (Greifswald):

Kongenitaler Hyperinsulinismus - Differenzierte Chirurgie

Empfang

Donnerstag, 20.09.2012

Historischer Reichssaal des Alten Rathauses

Begrüßung der Kongreßteilnehmer durch den Oberbürgermeister H. Schaidinger

Jütte, R. (Stuttgart):

Festvortrag Im Wunder vereint:

Spektakuläre menschliche Doppelbildungen in der Renaissance

Sitzung 2

Freitag, 21.09.2012

LKG-Spalten

Vorsitz: Reichert, T. (Regensburg), Hemprich, A. (Leipzig)

Mangold, E. (Bonn):

Genetische Ätiologie der Lippen- Kiefer- Gaumenspalten

Gundlach, K. K. H. (Hamburg):

Wie sollte man Gesichtsschädelfehlbildungen klassifizieren?

Reichert, T. E. (Regensburg):

Zur Normo- und Teratogenese von Gesichtsspalten

Hemprich, A. (Leipzig):

Anatomisch-funktionell orientierte Behandlung der Lippen-, Kiefer-, Gaumen- Spalten

Braumann, B. (Köln):

Nasomaxilläres Defizit bei Patienten mit LKG-Spalten – Korrektur oder Kompensation

Schubert, J., Scheller, K. (Halle/Saale):

30 Jahre Spaltprävention

Sitzung 3

Freitag, 21.09.2012

Teratologie der Schädelbasis und des übrigen Skeletts

Vorsitz: Prescher, A. (Aachen), Koppe, Th. (Greifswald)

Prescher, A. (Aachen):

Zur Embryologie und Teratologie der Schädelbasis – Ein Überblick

Hofmann, F. (Fulda):

Über das Ekchondrose – Chordom

Gundlach, K. K. H. (Hamburg):

Normogenese und Teratogenese des Unterkiefers; der aufsteigende Unterkieferast hat ein völlig eigenes Blastem

Rammelt, St. (Dresden):

Überzählige Fußknochen: phylogenetisch, ontogenetisch, pathogenetisch?

Sitzung 4

Freitag, 21.09.2012

Grundlagenforschung

Vorsitz: Römer, P. (Regensburg), Morczeck, C. (Regensburg)

Morczeck, C. (Regensburg):

Somatische Stammzellen des Kopf- und Schädelbereichs

Weingärtner, J. (Greifswald):

Auswirkungen eines Vitamin B6-Mangels auf die prä- und postnatale Entwicklung – ein teratologisches Tierexperiment

Heß, M., Weingärtner, J., Koppe, Th. (Greifswald):

Zur primären Pneumatisation des Sinus maxillaris bei spaltinduzierten Rattenfeteten

Scheller, K., Schubert, J. (Halle/Saale):

Weitere Untersuchungen zur Prävention von Spalten im Tierversuch (A/WySn-Maus)

Sitzung 5

Freitag, 21.09.2012

Postersitzung

Römer, P. (Regensburg):

Regulation von Glutathionperoxidase in der Synchronisation spinooccipitalis

Faltermeier, A., Reicheneder, C., Proff, P. (Regensburg):

Morbus Klippel-Tréanay-Weber-Syndrom – Eine Fallkasuistik

Weingärtner, J. (Greifswald):

Beitrag zur Embryologie der Nase und möglichen Entstehung einer Nasenaplasie

Weingärtner, J., Desaga, B., Lendekel, U., Dombrowski, F., Römer, P. (Greifswald, Regensburg):

Auswirkungen eines Vitamin B6-Mangels auf die prä- und postnatale Entwicklung – ein teratologisches Tierexperiment

Castro-Laza, A., Fanghänel, J. (Regensburg):

Ektodermale Dysplasie. Teratogenese des Ektoderms – ein Fallbericht

Niklas, A. (Regensburg):

Nutritionsstörungen – ein teratogener Faktor. Beitrag zur Durchblutungsmessung

Römer, P., Koretski, V., Proff, P., Weingärtner, J. (Regensburg, Greifswald):
Zur teratologischen Wirkung der Hypermethioninämie – eine tierexperimentelle Studie

Dudenhausen, J. W. (Berlin)
Stiftung für das behinderte Kind

Sitzung 6

Freitag, 21.09.2012

Nichtanlagen, Fehlanlagen, Syndrome

Vorsitz: Kubein-Meesenburg, D. (Göttingen), Proff, P. (Regensburg)

Proff, P. (Regensburg):
Normo- und Teratogenese, Klinik der Dysostosis cleidocranialis

Jäger, A. (Bonn):
In vitro Untersuchungen an PDL-Zellen von Patienten
mit cleidocranialer Dysplasie

Tamm, E. (Regensburg):
Molekulare und strukturelle Grundlagen von Fehlbildungen des
vorderen Auges

Behr, M. (Regensburg):
Multiple Nichtanlagen der Zähne. Prothetische Versorgung
von Patienten

**Lietz, Th., Baumgärtl, S., Heinemann,
Stoya, G. (Ispringen, Cleveland/Ohio - USA, Greifswald, Jena):**
Variationen in der Zahnanzahl – Verbreitungsgrad in Gambia, Afrika

Roldán, J. C. (Hamburg):
Die Naso-maxilläre Hypoplasie (Binder-Syndrom)
– ein Syndrom in der Teratologie

Sitzung 7

Samstag, 22.09.2012

Angewandte klinische Teratologie I

Vorsitz: Jäger, A. (Bonn), Götz, W. (Bonn)

Kordaß, B., Lotze, M. (Greifswald):
Temporomandibuläre Funktion und funktionelles MRT auch in der Teratologie

**Kubein-Meesenburg, D., Weber, S., Dathe, H., Proff, P.,
Nägerl H. (Göttingen, Koblenz, Regensburg):**
Bewegungsstruktur der Mandibula und morphologische Anordnung
(Norm – Teratologie)

Lenz, J.-H. (Rostock):
Anatomische und tierexperimentelle Untersuchungen zur operativen Versorgung von
Collum mandibulae – Frakturen beim Kind

Pradel, W., Franz, I., Lauer, G. (Dresden):
Gesichtsasymmetrie und einseitiger Lippenverschluss

Sitzung 8

Samstag, 22.09.2012

Angewandte klinische Teratologie II

Vorsitz: Gundlach, K., (Hamburg), Tamm, E. (Regensburg)

Laepfle, C., Pinzer, T., Leonhard, H., Lauer, G. (Dresden):
Plastische Rekonstruktion des zentralen Mittelgesichts bei
frontoethmoidalen Meningoencephalozenen – minimal invasives
Vorgehen unter Bedingungen eines Entwicklungslandes

**Kubein-Meesenburg, D., Fanghänel, J.,
Meesenburg, L. (Göttingen, Regensburg, Leipzig):**
Die Verflechtung der Gelenke der Hand und mögliche
Abweichungen von der Physiologie – Teratologie?

Henkel, O. (Hamburg):
Zur Teratomproblematik – Mundhöhlenteratom

Prescher, A., Krasny, R. (Aachen):
Cephalothoracopagus monosymmetros – eine radiologische Analyse

Sponsoren des 11. Teratologie Symposiums in Regensburg vom 20.09 – 22.09.2012

Für die Unterstützung des Symposiums möchten wir uns bei folgenden Sponsoren und Firmen sehr herzlich bedanken:

- Anatomische Gesellschaft
- BMW BKK, Dingolfing
- Dentaureum GmbH & Co. KG, Ispringen
- Deutscher Ärzteverlag, Köln
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie
- GAC Deutschland GmbH, Gräfelfing
- Straumann GmbH, Freiburg



I. Teratologie heute

Jochen Fanghänel, Peter Proff, Michael Behr, Dietmar Kubein-Meesenburg, Christian Kirschneck, Nikolaus Gersdorff

Einleitung. Die Teratologie (griech. τέρας, τέρατος, Monster, Wunderbildung) als Disziplin, die sich mit der Ätiologie, Pathogenese, Morphologie und Epidemiologie von Fehlbildungen beschäftigt, hat sich gerade in den letzten Jahrzehnten sehr schnell zu einer modernen und interdisziplinären Wissenschaft entwickelt. Die Bezeichnung stammt von dem französischen Wissenschaftler Etienne Geoffroy de Saint-Hilaire (1772-1844). Die Erfassung des Ursachegefüges und die Einführung eines modernen Klassifikationssystems geht von morphofunktionellen Störungen unter besonderer Beachtung von Ätiologie, Pathogenese und genetischer Aspekte aus. Der Begriff „Phase“ in der Embryonalentwicklung wurde gegenwärtig einer nomenklatorischen Präzisierung unterzogen. Die Möglichkeiten teratologischer Forschung haben in den letzten Jahrzehnten durch Modelluntersuchungen an zellfreien Systemen, an Zell- und Organkulturen, an befruchteten Eiern und Versuchstieren zugenommen. Nicht zuletzt haben die Methoden der in vitro-Technik, der Zell- und Molekularbiologie, der Quantifizierung sowie der Chronobiologie Einzug in die teratologische Forschung gefunden.

Ursachegefüge und Häufigkeit von Fehlbildungen. Alle Fehlbildungen sind *Strukturdefekte* und *funktionelle Defekte*, die aus Störungen der pränatalen Entwicklung (*Teratogenese*), aber auch der postnatalen Entwicklung resultieren. Sie treten bei einem lokalisierten oder generalisierten Fehler der normalen Morphogenese (*Normogenese*) auf. Es handelt sich um mor-

phologische, molekularbiologische und funktionelle Störungen. Ihre Entstehung beruht auf komplizierten Wechselwirkungen von Erbfaktoren und Umwelteinflüssen (Fanghänel, 1999). Zahlreiche oftmals noch unbekannte Faktoren wirken dabei zusammen (*multifaktorielle Genese*).

Trotz intensiver Bemühungen und Forschungen sind bei den meisten angeborenen Fehlbildungen die Ursachen ihrer Entstehung *weitgehend unbekannt*. Dieser Sachverhalt wird durch eine grobe Schätzung von Moore et al. (2008) belegt, die sich weitgehend mit früheren Schätzungen (Wilson, 1972) deckt:

- Genmutationen 7-8%
- Chromosomenaberrationen 6-7%
- Exogene Faktoren 7-10%
- Multifaktorielle Ursachen 20-25%
- Unklare Ätiologie 50-60%

Dabei sind die Einwirkungsmöglichkeiten von Noxen vielfältig und die gesetzten Schäden fallen unterschiedlich aus. Für 65-70% ist eine monokausale Ursache nicht erkennbar, so dass 2/3 aller Fehlbildungen multifaktoriell oder idiopathisch bedingt sind.

Die *Störungen* und die *Lokalisation* der *Teratogenese* sind wie folgt (Fanghänel, 1992):

- Keimzellen: Störungen, Schädigung der Keimzellen
- Keimbett: Implantationsstörungen, Präimplantationsverluste, Fehlbildungen, Aborte
- Embryo/Fetus: Fehlbildungen, funktionelle Störungen ohne morphologisch sichtbare Fehlbildungen, Wachstumsretardationen, Aborte

Die Häufigkeitsstatistiken im Weltscritum zeigen sehr unterschiedliche Angaben. Eine Schätzung aus dem Jahr 1992

gibt eine *Fehlbildungshäufigkeit* von 2-3% unter den Neugeborenen an. Diese Rate steigt noch in den ersten Lebensjahren auf ca. 7,5-8%, da viele Fehlbildungen erst später erkannt und objektiviert werden können. Etwa bei 20% der Todesfälle von Neugeborenen sind Fehlbildungen ursächlich beteiligt (Schumacher, 1992). O’Rahilly und Müller (1999) kommen 7 Jahre später zu einem ähnlichen Ergebnis und schätzen, dass mind. etwa 1,5-2,5% aller Neugeborenen schwere und 6-15% leichte bis schwere Fehlbildungen aufweisen. Auch Carlson (2009) sowie Sadler und Langman (2012) geben mit 3% eine vergleichbare Häufigkeit kongenitaler Fehlbildungen an und ordnen ihnen eine Beteiligung bei etwa 20-25% der Todesfälle im Säuglingsalter zu.

Klassifikationssysteme. Eine grundlegende Voraussetzung für aussagekräftige epidemiologische Studien und Prognosen ist die Anwendung eines allgemein anerkannten Klassifikationssystems. Dazu bedurfte es jahrelanger Anläufe und Bemühungen. Im Übrigen gibt es das Bemühen, Fehlbildungen zu klassifizieren und nach ihrer kausalen Genese einzuordnen, sehr lange. Genannt seien u.a. Meckel d. J. (1812), Förster (1861) und Schwalbe (1906).

Seit einigen Jahren wurde von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe, der auch der Erstautor angehörte, eine Einteilung angeborener Fehlbildungen vorgeschlagen (fortan ersetzt der Begriff Fehlbildung das Wort Missbildung, welches eine Diskriminierung darstellt). Die Einteilung geht von morphofunktionellen Störungen unter besonderer Beachtung der Ätiologie, Pathogenese und genetischer Aspekte aus (Opitz, 1982; Spranger et al., 1982; Pelz et al., 1983; Fanghänel, 1992). Danach unterscheiden wir *einfache* und *multiple Fehlbildungen*.

- Bei den **einfachen Fehlbildungen** verstehen wir unter *Malformationen* morphologische Veränderungen einer Kör-

perregion, eines Organs oder Teile eines Organs, welche auf genetische Ursachen beruhen. Dabei handelt es sich um Fehlbildungen von Organanlagen bzw. analoger Keimbezirke, z. B. Ösophagusatresie oder Polydaktylie. *Disruptionen* bezeichnen morphologische Defekte, die als Abweichung eines ursprünglich normal verlaufenen Entwicklungsprozesses aufzufassen sind. Diese sind nicht erblich, können aber durch genetische Faktoren beeinflusst werden, z. B. Formen der Thalidomid-Embryopathie oder eines virusbedingten Vitium cordis. *Deformationen* sind Form-, Gestalt- oder Lageanomalien, die durch mechanische prä- oder postnatale Krafteinwirkungen hervorgerufen werden, z. B. Klumpfuß oder Gelenkkontrakturen. *Dysplasien* sind Defekte, die durch fehlerhafte Organisation oder Funktion von Geweben entstehen, z. B. Osteogenesis imperfecta oder Marfan – Syndrom.

- Wir unterscheiden bei **multiplen Fehlbildungen** ebenfalls vier Kategorien. *Polytope Felddefekte* sind topisch unterscheidbare Anomalien, die durch Störungen eines einzelnen Entwicklungsfeldes entstehen, z. B. akrorenaler Felddefekt oder Prune-Belly-Defekt. *Sequenzen* sind multiple, zeitlich und räumlich nacheinander auftretende Anomalien infolge eines einzigen pathogenetischen Faktors, z. B. Potter – Sequenz und Robin – Sequenz. *Syndrome* beschreiben ein bekanntes Muster multipler Anomalien mit pathogenetischer Verwandtschaft, bei denen kein polytope Felddefekt oder eine Sequenz vorliegt, z. B. konstitutionelle Knochenerkrankungen. *Assoziationen* sind statistisch gesicherte Kombinationen multipler Anomalien mit noch unbekannter Pathogenese, z. B. VACTERL-Assoziation (Vertebral-, Anal-, Cardiac-, Tracheo-, Esophageal-, Renal- und Limb- Anomalien) sowie Schisis-Assoziation.

Obwohl die hier aufgeführte Klassifikation gegenwärtig die *sinnvollste* ist, sind dennoch manche Fehlbildungen *nicht eindeutig* einzuordnen. Hier ist also zwingender Nachholbedarf in einer optimalen Erweiterung des Klassifikationssystems geboten.

Empfindliche Phasen der Keimentwicklung. In der teratologischen Forschung haben die *empfindlichen Phasen* einen großen Stellenwert. In der modernen Teratologie bedurfte allerdings der Begriff „Phase“ einer nomenklatorischen Präzisierung (Freye, 1985). Es war ein langer Entwicklungsweg, bis die Festlegung auf zwei Kategorien empfindlicher Phasen erfolgte (Fanghänel, 1992). Die *kritischen Phasen* der pränatalen Entwicklung sind Zeitpunkte, in denen gefährliche Klippen im Ablauf der Blasto- und Embryogenese umschifft werden müssen. Es sind Entwicklungsphasen mit hohen Mitoseraten, die einen ständigen zeitlichen und lokalisatorischen Wechsel kritischer Stoffwechselprozesse in den entsprechenden, in schneller Teilung befindlichen Blastemen unterliegen. Jeder Embryo passiert eine kritische Periode.

Als bereits im Schrifttum bekannte *sensible Phasen* dagegen werden Abschnitte im Ablauf der Blasto- und Embryogenese bezeichnet, die eine besondere Empfindlichkeit gegenüber exogenen Noxen aufweisen. Die Empfindlichkeit kann darin bestehen, dass der schädigende Faktor direkt in den Zellzyklus eingreift und beispielsweise die Mitose oder die S-Phase behindern kann. Aber auch Membranschäden führen zum Eindringen der pathogenen Noxen in die Zelle. Besonders empfindlich sind auch Organe mit intensivem Stoffwechsel. Sensible Phasen sind aber auch vom Genotyp und von exogenen Noxen (Agens / Dosis) abhängig. Diese Phasen zeigen einen ansteigenden Bereich, eine Zeit maximaler Reaktion unterschiedlicher Dauer und ei-

nen Bereich nachlassender Reaktion. Die sensible Phase für bestimmte Fehlbildungen eines Organs ist in der Regel kürzer als die kritische Phase des ganzen Organs. Wir dürfen die sensiblen Phasen nicht mit den kritischen verwechseln! Leider wird dieser Sachverhalt in der entsprechenden Literatur (auch in Embryologiebüchern!) nicht genügend berücksichtigt. Letztlich sei das *Gesetz von der Phasenspezifität* der Fehlbildungen genannt. Es besagt, dass exogene Faktoren oder auch mutativ bedingte genetische Defekte, welche zu einem bestimmten Zeitpunkt der Embryogenese wirksam werden, nur *ein* spezifisches Fehlbildungsspektrum hervorrufen können (u. a. Pliess, 1962).

Möglichkeiten teratologischer Forschung.

Die Humanteratologie verfügt über ein reiches *kasustisches Material*; allerdings können daran die Gesetzmäßigkeiten der teratologischen Entwicklung nicht durchgängig erforscht werden. Dazu bedarf es *Modelluntersuchungen* an analytisch auswertbaren, experimentell gewonnenen Teratogenesen. Wegen der relativen Konstanz des Gesetzes der Phasenspezifität sind die im Säugetier-Experiment gefundenen Abläufe auf den Menschen übertragbar. Zur Aufklärung dieser Wirkungs- und Regelmechanismen werden in der experimentellen Teratologie *Modelle* verwendet. Welche Informationen gewonnen werden können, ist von der Wahl des Modells abhängig:

- Zellfreie Systeme: Enzymaktivität
 - Zellkultur: Stoffwechsel, Teilungsmechanismen, Zytotoxizität
 - Organkultur: Strukturbildung
 - Bebrütetes Ei: Regelmechanismen, Korrelations- und Regenerationsvermögen
 - Plazentalia: Mutter-Fetus-Beziehung, Entgiftung, Ausscheidung, Plazentaschranke.
- Eine große und bisher immer noch nicht ersetzbare Rolle spielt der Einsatz von *Versuchstieren* bei aller Zurückhaltung und Be-

achtung ethischer Gesichtspunkte. So wird das Versuchstier in der Teratologie zukünftig noch Anwendung finden. Ist das Untersuchungsergebnis eines Tierexperiments auf andere Spezies bzw. auf den Menschen übertragbar, handelt es sich um ein *Tiermodell* oder um einen *Modellversuch*. Um ein *Objekt* handelt es sich, wenn die Ergebnisse eines Tierexperiments das Wissen um die angewandte Tierart bereichert.

Als Alternativmethode für die teratologische Forschung bringt zweifelsohne die *in vitro-Technik* Vorteile:

- Mütterliche Faktoren (Metabolisierungsprozesse) sind eliminiert
- Keine Plazentabarriere
- Reifungsstadien lassen sich exakt bestimmen
- Wegfall von Resorptions-, Kreislauf- und regulatorischen Faktoren
- Manipulationen während des Versuches möglich
- Übersichtliche und reproduzierbare Versuchsbedingungen
- Kostenreduktion durch Einsparung von Versuchstieren.

Sie hat aber auch nicht zu verkennende Nachteile. Es handelt sich nach Merker (1992) bei dieser Methode um artifizielle Systeme, mit denen wichtige *in vivo*-Faktoren oder Situationen nicht simuliert werden können. Somit können je nach Fragestellung einige der zuvor genannten Vorteile auch als *Nachteile* aufgefasst werden:

- Wegfall der mütterlichen Faktoren und Wegfall der Plazentaschranke
- Fehlen von metabolisierenden Systemen, welche viele teratogene Substanzen erst in ihre wirksame Form überführen
- Wegfall der Regulation durch das Hormon-, Nerven- oder Kreislaufsystem
- Veränderungen des Zellverhaltens nach dem Trauma der Gewebsentnahme und der Adaptation an die neuen *in vitro*-Verhältnisse
- Gewebstücke können nur bis zu einer bestimmten Größe und über einen limi-

tierten Zeitabschnitt bestimmte Funktionen ausführen.

Folglich kann das *in vitro*-Modell nur einen kleinen Teil der pränatalen Entwicklung simulieren, die meisten spezifischen Fehlbildungen sind aber nur mit bestimmten Substanzen zu bestimmten Zeiten zu induzieren. In den *in vitro*-Systemen sind zweifellos die unspezifischen Effekte leichter zu erzeugen und dienen als zusätzliche Strategie in der teratologischen Forschung.

Die enorme Entwicklung der *Zell- und Molekularbiologie* bringt es mit sich, dass die kausale Genese immer mehr auch mit molekularbiologischen Methoden bearbeitet werden kann. Hierin liegt eine große Chance (Christ und Wachtler, 1998). So werden nicht nur vermehrt einzelne *Gendefekte* als Auslöser für eine kongenitale Fehlbildung lokalisiert und kategorisiert, sondern vermehrt auch Störungen in der Genexpression als mögliche ätiologische und pathogenetische Faktoren identifiziert. Insbesondere das früher öfter propagierte Dogma „ein Gen – ein Protein – eine Fehlbildung“ ist inzwischen gesichert widerlegt worden (Sadler und Langman, 2012). Auch ist inzwischen bekannt, dass ein- und dasselbe Gen in verschiedenen Entwicklungsphasen unterschiedliche Aufgaben in jeweils unterschiedlichen Organen wahrnehmen kann (Carlson, 2009). Das tiefere Verständnis dieses komplexen *Expressionsprozesses* bestehend aus prätranskriptioneller Genregulation, Transkription zu einer messenger-RNA, Translation dieser mRNA zu einem Peptid bis hin zu post-translationalen Modifikationen und epigenetischen Einflüssen bietet in Zukunft weitreichende Möglichkeiten für die Prävention und Therapie teratologischer Erscheinungsbilder. Da eine *Mutation* vieler dieser in der Embryogenese essentiellen Gene auch für die Entstehung zahlreicher Krebsarten verantwortlich ist (Carlson, 2009), hat die teratologisch-molekularbiologische Forschung in

der heutigen Zeit einen besonderen Stellenwert an der Schnittstelle zwischen Teratologie und Onkologie, wie auch in vorliegendem Band ersichtlich ist.

Mathematische (quantitative) Methoden haben ebenfalls Einzug in den Kanon teratologischer Forschung genommen. Die Entwicklung von mathematischen Methoden zur Interpretation von *Wachstumsveränderungen* die u. a. von Scharf (1974) kreiert und weiter entwickelt wurden (u. a. Fanghänel, 1992) haben auch das Methodenspektrum in der Teratologie wesentlich erweitert. Dabei haben sich Differentialgleichungen und allgemeine Integrale optimal bewährt, um das Wachstum quantitativ zu erfassen. Retardationen – eine Domäne der Teratologie – können damit berechnet werden.

Letztlich hat auch die *Chronobiologie* in den letzten Jahren das Spektrum teratologischer Forschung bereichert. Den *zeitabhängigen* biologischen Vorgängen im Organismus muss eine fundamentale Bedeutung zugestanden werden, dass sie nach Halberg et al. (1987) nicht nur die Reaktions- und Leistungsfähigkeit, sondern auch die *Sensibilität* gegenüber Noxen in entscheidendem Maße mitbestimmen. Die genetisch determinierten und fixierten Oszillationen, welche die Funktion und Reaktion auf unterschiedliche Zeitebenen wie *ultradian*, *zirkadian*, *zirkaannual* bestimmen, sind Grundlage für biorhythmisch definierte Teratogenitätsmuster. Die zeitabhängige Variabilität der teratogenen Wirkung widerspiegelt sich nicht nur in der Fehlbildungshäufigkeit, der Penetranz, sondern auch in der Expressivität der Fehlbildungen (u. a. Schmidt, 1986; Bienengraber et al., 1997). Dabei haben folgende Faktoren eine grundlegende Bedeutung:

- zirkadianrhythmische Veränderungen der Sensibilität des „target“
- zirkadianrhythmische Schwankungen der Plazentadurchlässigkeit
- zirkadianrhythmische Schwankungen

der Funktion des metabolisierenden Enzymsystems.

Nach Halberg et al. (1987) ist anzunehmen, dass vermutlich zirkadianrhythmische Veränderungen in der *Sensibilität* der embryonalen Gewebe bestehen, die in der genetisch gesteuerten *Tagesperiodik* der Mitoseaktivität des „target“ begründet sind. Die Frage, ob die mitotische Aktivität Embryonaler Gewebe tatsächlich tageszeitlichen Oszillationen unterliegt, ist bislang noch nicht eindeutig zu beantworten, da es dazu noch wenige aussagekräftige Analysen gibt.

Literatur

Bienengraber V, Fanghänel J, Malek FA, Kundt G (1977). Application of thiamine in preventing malformations, specially cleft alveolus and palate, during the intrauterine development of rats. *Cleft Palate J* 43, 317-324.

Carlson BM (2009). *Human embryology and developmental biology*, 4th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia.

Christ B, Wachtler F (1998). *Medizinische Embryologie*. Ullstein Medical, Wiesbaden.

Fanghänel J (1992). Wachstum in der Normo- und Teratogenese. In: Schumacher G-H, Fanghänel J, Persaud TVN (Hrsg.). *Teratologie*. Gustav Fischer, Jena, Stuttgart, New York, 64-84.

Fanghänel J (1999). Fehlbildungen. In: Sinowatz F, Seitz J, Bergmann M, Petzold U, Fanghänel J. *Embryologie des Menschen*. Deutscher Ärzte-Verlag Köln.

Förster A (1861). *Die Missbildungen des Menschen*. Friedrich Naucke, Jena.

Freye HA (1985). Die phasischen Prozesse in der Embryonalentwicklung von Säugern. *Wiss Z Ernst-Moritz-Arndt-Univ, Med Reihe*, Greifswald 34, 12-16.

Halberg E, Halberg F, Carandente F, Halberg J (1987). Elemente der Toxikologie und Therapie auf chronobiologischen Grundlagen. Wiss Z Martin-Luther-Univ Math.-nat. Reihe, Halle-Wittenberg 36, 49-80.

Meckel d J JF (1812). Handbuch der pathologischen Anatomie. CH Reclam, Leipzig.

Merker HJ (1992). In-vitro-Teratogenitätsprüfung. In: Schumacher G-H, Fanghänel J, Persaud TVN (Hrsg.). Teratologie. Gustav Fischer, Jena, Stuttgart, New York, 175-190.

Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG (2008). The developing human. Clinically oriented embryology. 8th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia.

Opitz JM (1982). The Developmental Field Concept in Clinical Genetics. J Petriatr 101, 805-809.

O'Rahilly R, Müller F (1999). Embryologie und Teratologie des Menschen. Huber, Bern.

Pelz L, Mücke J, Federlein F, Gedschold J, Hinkel K-G, Kirchner M, Krille M, Metzke H, Micker W, Sandig K-R, Seidlitz G, Steinbicker V (1983). Malformation, Disruption, Deformation, Dysplasie – Felddefekt, Sequenz, Syndrom, Assoziation: Internationale Nomenklatur – Empfehlungen zur Bezeichnung morphologischer Störungen. Kinderärztl Prax 12, 594-596.

Pliess G (1962). Pränatale Schäden. Ergebn inn Med Kinderheilk 17, 263-384.

Sadler TW, Langman J (2012). Langman's medical embryology. Includes index. 12th ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Scharf JH (1974). Was ist Wachstum? Nova Acta Leopoldina (Leipzig) NF 214, 40, 9-75.

Schmidt R (1986). Zur zirkadianen Variabilität der pränataltoxischen Wirkung von Cyclophosphamid (CPA). Biol Rundsch 12, 290-299.

Schumacher G-H, Fanghänel J, Persaud TVN (1992). Klassifikation angeborener Fehlbildungen. In: Schumacher G-H, Fanghänel J, Persaud TVN (Hrsg.). Teratologie. Gustav Fischer, Jena, Stuttgart, New York, 15-16.

Schwalbe E (1906). Allgemeine Mißbildungslehre. Gustav Fischer, Jena.

Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowrey RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzscher HG, Smits DW (1982). Errors of Morphogenesis. Concepts and Terms. J Pediatr 100, 160-165.

Wilson JG (1972). Environmental effects on development – teratology. In: Assali NS (ed.). Pathophysiology of Gestation. Academic Press, New York.

Autoren

Prof. Dr. med. Jochen Fanghänel,
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Proff,
Dr. med. dent. Christian Kirschneck,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
D-93053 Regensburg

Prof. Dr. med. dent. Michael Behr,
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
D-93053 Regensburg

Prof. Dr. med. dent. Dietmar
Kubein-Meesenburg,
PD Dr. med. dent. Nikolaus Gersdorff,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Strasse 40
D-37099 Göttingen

II. Dentofaziale Fehlbildungen

– Fehlbildungen im Bereich des Schädels

Dentofaziale Fehlbildungen – Ätiologie und Pathogenese

Werner Götz

Einleitung. Die Fortschritte der molekulargenetischen Forschung haben für die Ätiologie der kranio- und dentofazialen Fehlbildungen in den letzten Jahrzehnten einen erheblichen Erkenntniszuwachs erbracht (Dixon et al., 2011; Hing et al., 2012). Nach wie vor sind aber viele pathogenetische Zusammenhänge, die zur Ausprägung entsprechender Phänotypen und zur Pathomorphologie führen, nicht bekannt. Wahrscheinlich spielen dabei *epigenetische*, also oberhalb der DNA-Ebene liegende Phänomene eine große Rolle. Die Entwicklung von Fehlbildungen des Schädels hängt weiterhin stark von den *entwicklungsbiologischen Besonderheiten* dieser Körperregion ab. Zu diesen Besonderheiten gehören z.B. die Frühentwicklung aus dem Kopfmesoderm, die Rolle der kranialen Neuralleistenzellen (Neural Crest Cells, NCC) bei der Bildung eines großen Teils der Schädelstrukturen, epithelial-mesenchymale Transformationen, die Zahnentwicklung, oder die komplizierten Interaktionen mit Plakoden und dem Endoderm bei der Bildung von Sinnesorganen bzw. von Mundhöhle und Schlund (Cordero et al., 2010). Dass dabei eine große Zahl von Genen im Spiel ist, zeigt allein die Tatsache, dass bisher ca. 300 Gene bekannt sind, die kontrollierend in die normale Odontogenese eingreifen (Galluccio et al., 2012).

Nachfolgend soll ein kurzer Überblick über die wichtigsten ätiologisch-pathogenetischen Faktoren in der Entstehung dentofazialer Fehlbildungen gegeben werden.

Exogene teratogene Faktoren. Wie in der allgemeinen Fehlbildungslehre üblich, lassen sich ätiologisch verschiedene exogene bzw. Umwelt-Faktoren unterscheiden (Corsello und Guiffre, 2012). Zu den physikalischen Ursachen gehören ionisierende Strahlen, die z.B. zu einer Hypodontie führen kann. Auch Infektionen wie Röteln oder Zytomegalie können sich als kraniofaziale Fehlbildungen, z.B. Mikrokephalien, manifestieren. Ein Oligohydramnion, das oft mit einer sog. Potter-Facies des Neugeborenen einhergehen kann, hat seine Ursache in einer pathologischen Veränderung der Plazenta. Amniotische Bänder sind auch im Kopfbereich vorkommend und führen dort zu mechanisch bedingten Deformationen und Disruptionen. Vaskuläre Anomalien in den fetalen Kreisläufen sind die Ursachen z.B. einer Akardie, wie sie bei Zwillingsschwangerschaften auftreten können. Genussmittel, Drogen und Pharmaka wirken sich auch am Schädel teratogen aus. Im Hinblick auf die Pathogenese gehört in dieser Hinsicht das embryo-fetale Alkoholsyndrom zu den am besten untersuchten Syndromen. Zahlreiche *in-vitro*- und Tier-Studien zeigten z.B., dass nicht nur Neurone, sondern auch NCC betroffen sind und dass oxidative Stresszustände eine große Rolle spielen. Hypoxische Zustände im Embryo sind auch in der Pathogenese von Spaltbildungen durch Rauchen beteiligt. Zu den zahlreichen Medikamenten, die

als Auslöser einer kraniofazialen Fehlbildung in Frage kommen, gehören Retinoide (Spaltbildungen, Kiemenbogensyndrome u.a.), Antiepileptika (Trigonokephalie, Mikrodontie u.a.), Sympathikomimetika (hemifaziale Mikrosomien u.a.) oder Zytostatika (Spaltbildungen, Hypodontien u.a.). Es wird jedoch zunehmend klar, dass ihre teratogene Wirkung auf der Grundlage eines *genetischen Hintergrundes*, der sich z.B. als Polymorphismus äußert, zu verstehen ist.

Primäre genetische Faktoren. Viele *numerische Chromosomopathien*, z.B. Down-Syndrom, Trisomie oder Ullrich-Turner-Syndrom, manifestieren sich auch mit einem dentofazialen Phänotyp. Submikroskopische chromosomale Rearrangements, Deletionen oder Duplikationen spielen als mögliche ätiologische Faktoren auch in der Entstehung von schweren Fehlbildungen z.B. der Holoprosenzephalie, eine Rolle. In bis zu 16% der syndromalen Kraniosynostosen finden sich ebenfalls solche Ursachen. Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom aus dem Formenkreis der sog. Overgrowth-Syndrome ist ein klassisches Beispiel für die Aufhebung einer Gen-„Stilllegung“ durch veränderte Methylierungsmuster im Sinne eines *genomischen Imprinting*, bei diesem Syndrom u.a. am Locus 11p15.5 mit Genen für Insulin, Wilms-Tumor, den Wachstumsfaktor IGF2 u.a. Die Verdopplung der Gen-„Dosis“ für IGF2 ist pathogenetisch verantwortlich für die fazialen Makrosomien und Makroglossien bei dieser Erkrankung (Choufani et al., 2010).

Bei den im engeren Sinne genetisch bedingten Ursachen für kraniofaziale Fehlbildungen sind folgende Genfamilien von besonderem Interesse (Kouskoura et al., 2011):

- **Entwicklungskontrollgene:** steuern eine Vielzahl von morphogenetischen Vorgängen; als wichtige Vertreter seien genannt:

- Sonic hedgehog (shh)-Familie: beteiligt an der Kontrolle von Kranio-, Palato- und Odontogenese; Mutationen bei Holoprosenzephalie (*SHH*-Gen, verhindert Teilung des Prosencephalons und den ventralisierenden Induktionseffekt aus dem prächordalen Mesoderm, Fernandes und Hébert, 2008) oder beim nävroiden Basalzellkarzinom-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom, shh-Rezeptor-Gen *PTCH1*) u.a. mit Spaltbildungen, Keratozysten und Hypodontien.
- MSX-Genfamilie: spielt eine Rolle in der Bildung der Körperachse und der Organogenese; Mutationen im *MSX1*-Gen gehören zu den Mutationen, die für nicht-syndromale Spalten oder Oligodontien verantwortlich gemacht werden, im *MSX2*-Gen für Kraniosynostosen (Haploinsuffizienz bei „Boston-type“-Kraniosynostose).
- Wnt-Genfamilie: als multifunktionelle Genfamilie involviert in zahlreiche Entwicklungs- und Differenzierungsprozesse von frühembryonal bis zur Gaumen- und Lippenentwicklung; Polymorphismen im WNT-Gen selbst stehen im Zusammenhang mit der Entstehung nicht-syndromaler Spaltbildungen, Mutationen im Wnt-aktivierenden *AXIN2*-Gen mit Oligodontien, aber auch Kolonkarzinomen.
- Ephrine fungieren als wichtige „Wegweiser“ in der Zellkommunikation und -migration; bei kraniofrontonasalen Syndromen führt die Mutation in einem Ephrin-Gen (*EFNB1*) zur Migration von Osteoprogenitorzellen in den Suturenspace und damit zu einer prämaturnen Ossifikation (Wieacker und Wieland, 2005).
- *Gene der TNF/NFκB-Signalwege* steuern immunologische Prozesse, Reaktionen auf Zellstress oder Apoptose. Zu dieser Gruppe gehören z.B.:
- Ektodysplasine (*EDA1*) und sein Rezep-

- tor *EDAR* als Kontrollgene für die ektodermale Differenzierung; Mutationen verursachen ektodermale Dysplasien, die auch mit Hypodontien einhergehen.
- *IRF6* (Interferon regulatory factor-6) wird nach Virusinfektionen exprimiert; Mutationen beim Van der Woude-Syndrom mit Spaltbildungen durch fehlerhafte Elevation der sekundären Gaumenfortsätze; auch bei 2% aller syndromalen und 12% nicht-syndromaler Spalten.
 - **Wachstumsfaktor-Gene** gehören schon seit Jahrzehnten zu Kandidatengenen, die insbesondere in der Ätiologie der Kraniosynostosen von Bedeutung sind (Levi et al., 2012):
 - Fibroblast Growth Factor (FGF)-Familie: Mutationen führen meist zu einer "gain of function", die eine physiologische Hemmung der Synostosierung unterdrückt. Für einige Mitglieder sind pathogenetische Mechanismen untersucht, z.B. über Differenzierung von Osteoblasten (Rezeptor *FGFR1*, z.B. Pfeiffer-Syndrom) oder Aktivierung von Osteoprogenitorzellen (*FGFR2*, z.B. Apert-, Crouzon-Syndrom).
 - TGF β -Familie: Bei nicht-syndromalen Spalten oder Kraniosynostosen sind Mutationen einiger Mitglieder wie TGF β 3 oder den BMPs beschrieben (Meng et al., 2009).
 - TGF α -Familie: Bindung von TGF α an seinen Rezeptor EGFR sind für die Fusion der Gaumenfortsätze und die Apoptose von Epithelzellen notwendig; daraus erklären sich Mutationen in der Ätiologie von Spaltbildungen.
 - **Gene der Skelettentwicklung:** Viele skelettale Dysplasien, kongenitale Stoffwechselstörungen oder Struktur anomalies der Hartgewebe manifestieren sich u.a. im Schädelbereich. Als klassisches Beispiel gilt die kleidokraniale Dysplasie, bei der durch Mutationen im *RUNX2*-Gen auch die Entwicklung der dermalen Osteogenese des Schädels gestört ist. Da *RUNX2* auch u.a. die Zahnleiste negativ reguliert, erklären sich Hyperdontien und Retentionen bei diesem Syndrom (D'Alessandro et al., 2010). Hyperostosen und Osteopetrosen mit Schädelbeteiligung (z.B. fibröse Dysplasie, Cherubismus) sind oft in Mutationen von Genen der Osteoklasten-Entwicklung oder bei G-Proteinen begründet (Michou und Brown, 2011).
 - **Gene für extrazelluläre Matrix und Adhäsion:** Eine Bedeutung für die Zahnmedizin haben Mutationen in Genen für Matrixproteine des Dentin und Schmelzes, z.B. Dentinsialoproteine oder Amelogenin, die Entwicklungsstörungen dieser Hartsubstanzen bedingen (Dentinogenesis imperfecta, Dentindysplasien, Amelogenesis imperfecta u.a.). Genetisch bedingte Störungen bei der Bildung unterschiedlicher Matrixproteine (Kollagene, Fibrilline usw.) führen zu generalisierten Knochen-, Knorpel- oder Bindegewebserkrankungen, die oft auch einen kranialen Phänotyp aufweisen (z.B. Marfan-Syndrom). Für die Ätiologie vererbbarer mandibulärer Prognathien werden neuerdings verschiedene Polymorphismen für Komponenten der extrazellulären Matrix als mit ursächlich angesehen, die über eine fehlerhafte Entwicklung oder fehlerhaftes Wachstum des Kiefergelenks erklärbar wären.
- Kiemenbogensyndrome.** Als Kiemenbogensyndrome bezeichnen wir eine Gruppe von Fehlbildungen, bei denen die *Abkömmlinge der oberen Kiemenbögen betroffen* sind und die sich als oto-mandibuläre Dysplasien oder mandibuloafaziale Dysostosen manifestieren. Meist gehören Hypoplasien des Unterkiefers dazu. Zu ihnen zählen u.a. die hemifaziale Mikrosomie, die Pierre-Robin-Sequenz, das Goldenhar-, Franceschetti- und Treacher-Collins-Syndrom. Als pathogenetische Mechanismen

wurden Gefäßfehlbildungen, Involution oder Blutung von Kiemenbogenarterien oder Störungen der Knorpelentwicklung diskutiert. Wahrscheinlicher sind aber Störungen in der Wanderung und Interaktion der NCC, da die erst in jüngster Zeit untersuchten Kandidatengene für einige dieser Syndrome (z.B. Endotheline, Gen für sog. treacle Protein (*TCOF1*)) mit Schädelentwicklung oder der Spezifizierung der Kiefer und Zellinteraktionen der Kiemenbogengewebe zu tun haben (Passos-Bueno et al., 2009).

Literatur

- Choufani S, Shuman C, Weksberg R (2010). Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet Part C* 154C, 343-354.
- Cordero DR, Brugmann S, Chu Y, Bajpai R, Jame M, Helms JA (2010). Cranial neural crest cells on the move: Their roles in craniofacial development. *Am J Med Genet Part A* 155, 270-279.
- Corsello G, Giuffrè M (2012). Congenital malformations. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 25, 25-29.
- D'Allesandro G, Tagariello T, Piana G (2010). Cleidocranial dysplasia: etiology and stomatognathic and craniofacial abnormalities. *Minerva Stomatol* 59, 117-127.
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC (2011). Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature Rev Genet* 12, 167-178.
- Fernandes M, Hébert JM (2008). The ups and downs of holoprosencephaly: dorsal versus ventral patterning forces. *Clin Genet* 73, 413-423.
- Galluccio G, Castellano ML, Monaca C (2012). Genetic basis of non-syndromic anomalies of human tooth number. *Arch Oral Biol*, 57, 918-930.
- Hing AV, Mefford HC, Cunningham ML (2012). New developments in genetic diagnosis: Implications for the craniofacial surgeon. *J Craniofac Surg* 23, 212-216.
- Kouskoura T, Fragou N, Alexiou M, John N, Sommer L, Graf D, Katsaros C, Mitsiadis TA (2011). The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 121, 636-644.
- Levi B, Wan DC, Wong VW, Nelson E, Hyun J, Longaker MT (2012). Cranial suture biology: From pathways to patient care. *J Craniofac Surg* 23, 13-19.
- Meng L, Bian Z, Torensma R, Von den Hoff JW (2009). Biological mechanisms in palatogenesis and cleft palate. *J Dent Res* 88, 22-33.
- Michou L, Brown JP (2011). Genetics of bone diseases: Paget's disease, fibrous dysplasia, osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine* 78, 252-258.
- Passos-Bueno MR, Ornelas CC, Fanganiello RD (2009). Syndromes of the first and second pharyngeal arches: A review. *Am J Med Genet Part A* 149A, 1853-1859.
- Wieacker P, Wieland I (2005). Clinical and genetic aspects of craniofrontonasal syndrome: Towards resolving a genetic paradox. *Mol Gene Metabol* 86, 110-126.

Autor

Prof. Dr. med. Werner Götz,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Rheinische-Westfälische-Wilhelms-Universität Bonn
Welschnonnen Strasse 17
D-53111 Bonn

Zur Embryologie und Teratologie der Schädelbasis – Ein Überblick

Andreas Prescher

Einführung. Die Schädelbasis ist eine hochkomplizierte anatomische Struktur, die im Zentrum zahlreicher Fachdisziplinen steht. Diese arbeiten unter dem Dach der Schädelbasischirurgie *interdisziplinär* zusammen, um den mannigfachen, hohen Anforderungen der Anatomie, Entwicklungsgeschichte, Pathologie, Chirurgie, Bildgebung und Klinik im Bereich der Schädelbasis gerecht zu werden.

Um die vielseitigen und detailreichen Aspekte der Fehlbildungen und anatomischen Variationen der Schädelbasis zu strukturieren, müssen die *komplexen Entwicklungsvorgänge* systematisiert werden. Dabei können die entscheidenden Schritte der Abb. 1 unterschieden werden. Aus diesen Vorgängen lassen sich charakteristische Störungen der Entwicklung der Basis cranii erklären, die jeweils hinter den roten Pfeilen aufgeführt sind. In

dieser Darstellung wird der Schwerpunkt auf kleinere, aber trotzdem nicht unwesentliche, Abweichungen gelegt, nicht auf die großen, allseits bekannten Formen, wie z.B. das Dandy-Walker-Syndrom, die Arnold-Chiari-Malformation oder syndromale Fehlbildungen.

Bildung des Chondrokraniums. Die Abb. 2 zeigt die Frühanlage der menschlichen Schädelbasis mit ihren beiden Abschnitten, dem *prächordalen* und dem *spinalen* Schädelbasisabschnitt. In den spinalen Abschnitt werden axiale Sklerotomabschnitte der ersten 4 Somiten inkorporiert. Kommt es hier zu einer überschießenden Einbeziehung kann eine Atlasassimilation entstehen. Wird zu wenig Material einbezogen, bildet sich eine Manifestation des Okzipitalwirbels. Der Begriff geht auf Julius Kollmann (1905) zurück, aus. Ein typi-

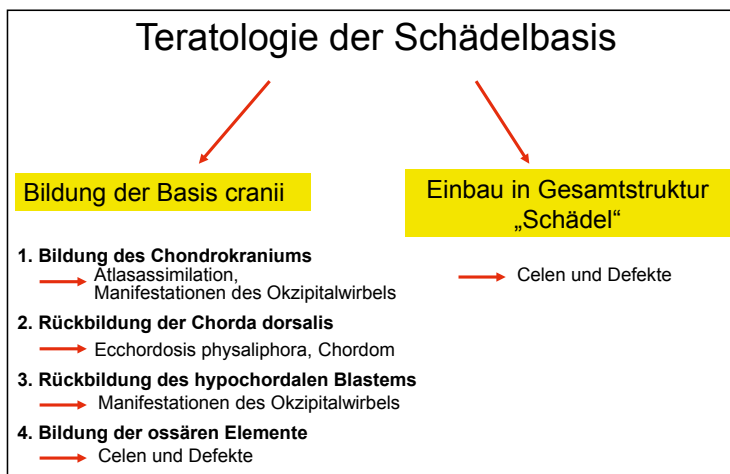


Abb. 1: Bildungsprozesse der Schädelbasis und der daraus abzuleitenden Fehlbildung.

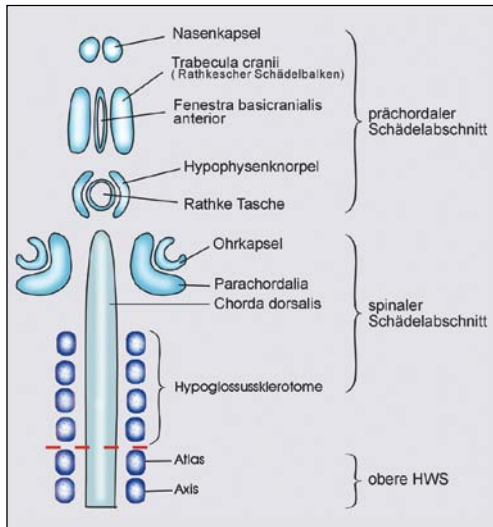


Abb. 2: Frühentwicklung der Schädelbasis mit prächordalem und spinalem Schädelabschnitt.

sches Beispiel ist der Processus condylicus posterior (Abb. 3), den v. Hayek (1927) auf dorsales Bogenmaterial des Proatlax zurückgeführt hat.

Rückbildung der Chorda dorsalis. Im Kopfteil des Embryos beschreibt die *Chorda dorsalis* einen detailreichen Verlauf. Nachdem sie aus der Spitze des Dens axis ausgetreten ist, tritt sie in das Basiokzipitale ein und durchsetzt dieses schräg. Dadurch gelangt sie an die pharyngeale Seite der Pars basilaris und nimmt im weiteren Verlauf engen Kontakt zum Epithel des Epipharynx auf. Anschließend zieht sie durch die Region der Fissura sphenooccipitalis und endet kurz hinter dem Dorsum sellae. Nach der Rückbildung der Chorda dorsalis können in ihrem gesamten Verlauf *Zellnester* persistieren, aus denen im späteren Leben ein dysontogenetischer Tumor, das Chordom, entstehen kann. Auch die benigne, tumorähnliche Echordosis physaliphora im Bereich der ehemaligen Fissura sphenooccipitalis leitet sich von diesen persistierenden Gewebepartien ab und kann durch ein typisches Erscheinungsbild in

der bildgebenden Diagnostik eindeutig diagnostiziert werden (Hofmann und Prescher, 2012). Von besonderer Bedeutung ist die Verbindung der Chorda mit dem Epithel des Epipharynx. Durch die Rückbildung, und durch die hier stattfindenden Wachstumsverschiebungen, wird das Epithel handschuhfingerartig nach dorsal ausgezogen (Killian 1888; v. Hayek, 1931). Diese rezessusartige Bildung wird auch als *Bursa pharyngea* bezeichnet (Stupka, 1938). Entscheidend ist, daß sich die Bursa pharyngea in die Fibrocartilago basalis oder in eine kleine Knochengrube (Fovea pharyngea Pölicher s. Fossette pharyngienne) an der Unterseite der Pars basilaris des Os occipitale hinein fortsetzt. Durch diese Merkmale wird die Bursa pharyngea von den Spalten (Recessus medianus) des adenoiden Gewebes in dieser Region unterscheidbar, die nur in der Schleimhaut gelegen sind. Die Bursa pharyngea kann durch sekundäre entzündliche Verwachsungen abgeschlossen werden, so daß eine Zyste gebildet wird. Diese Zysten sind als *Tornwaldt Zysten* bekannt und werden von einem Zylinderepithel (respiratorisches Epithel) ausgekleidet (Abb. 4a und 4b). Häufig finden sich auch entzündliche Veränderungen dieser Zysten, bis hin zu Vereiterungen.

Das zarte *Lig. apicis dentis* ist die einzige Struktur im Bereich des kraniozervikalen Überganges, die direkt aus der Chorda dorsalis gebildet wird. Es handelt sich um

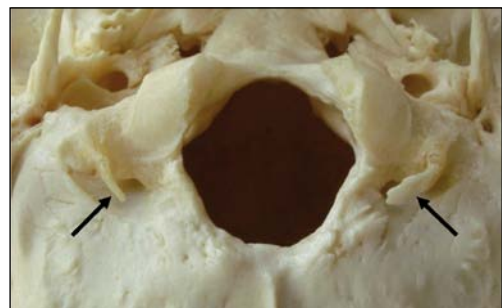


Abb. 3: Processus condylicus posterior (Pfeile).

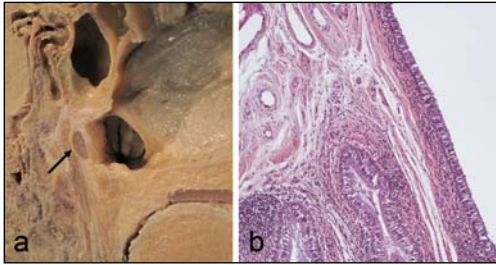


Abb. 4a: Tornwaldt – Zyste (Pfeil), die sich in den Epipharynx vorwölbt. Man beachte den schleimig-gallertigen Inhalt.

Abb. 4b: Histologie der Zystenwandung mit Zylinderepithel und entzündlichen Infiltraten (HE, 100x).

ein für die Mechanik der Kopfgelenke unbedeutendes, sehr zartes Band (Abb. 5).

Die verschiedenen Formen des Canalis basilaris sind nicht als Chordakanäle anzusehen, sondern enthalten nach den Untersuchungen von Oehmke (1963) Venen.

Rückbildung der Hypochorda. Vor den zervikalen Wirbelanlagen findet sich ein bananenförmiges Blastem, die Hypochorda. Nur das *hypochordale Blastem* der Atlasanlage ist funktionell bedeutsam, da es den Arcus anterior atlantis formiert. Wird dieses Blastem frühzeitig zurückgebildet, kommt es zur Nichtanlage des vorderen Atlasbogens (Geipel, 1955). Die übrigen hypochordalen Blasteme, insbesondere dasjenige des Proatlas, müssen vollständig zurückgebildet werden. Persistieren Anteile des hypochordalen Blastems des Proatlas, so entstehen typische Manifestationen des Okzipitalwirbels, wie Processus basillares, Condylus tertius und Arcus praebasioccipitalis (Übersichten bei: v. Torklus und Gehle, 1975; Prescher, 1996; Prescher, 1997).

Bildung der ossären Elemente. Im Bereich der chondral angelegten Schädelbasis entstehen *enchondrale Knochenkerne*, die sich schließlich zu den großen Knochen der Schädelbasis, wie z.B. dem Os sphenoi-

dale und dem Os occipitale, zusammenschließen. Dabei ist festzustellen, daß das Os sphenoidale aus mehreren Untereinheiten (Präbasisphenoid, Basisphenoid, Alisphenoidalia, Orbitosphenoidalia und Pterygoidalia) gebildet wird. Beim Zusammenschluß dieser Untereinheiten zur Gesamtstruktur können dann an typischen Stellen gelegene *Spalten*, z.B. der Canalis craniopharyngeus lateralis Sternberg, entstehen und persistieren, die dann wiederum zur Ausbildung von Celen führen können (Schick et al., 2000; Schick und Prescher, 2001). Weiterhin können diese oftmals sehr *kleinen Defekte* Eintrittspforten für Infektionen sein und zu rezidivierenden Meningoenzephalitiden sowie Liquorfisteln führen. Im Bereich des Os tribasilare kann es ebenfalls zur Persistenz von Trennungsfugen und zu *Segmentationsstörungen* kommen. Dadurch entstehen dann die Fissura intersphenoidalis und die Sauser Spalte (Prescher, 1997). Die Persistenz der Fissura sphenoccipitalis kann beim Kretinenschädel beobachtet werden.

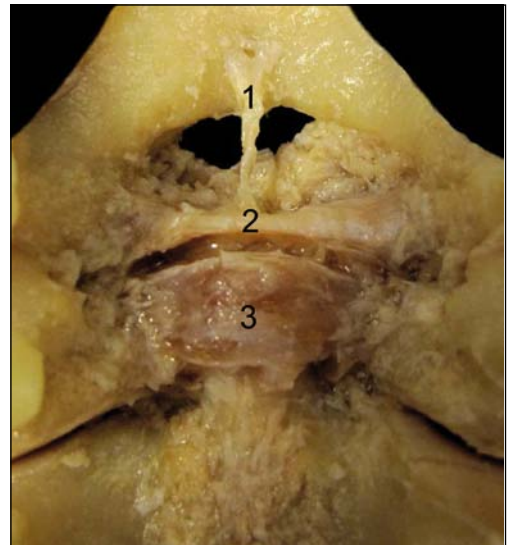


Abb. 3: 1: Lig. apicis dentis, 2: Appendix posterior (Gruber), 3: Lig. transversum atlantis.

Vereinigung von Chondrocranium und Desmocranium. Die beiden kardinalen Anteile des Schädels, das Chondrokranium und das Desmokrarium müssen an den Nahtstellen, z.B. im Bereich der Fossa olfactoria absolut passgenau zusammengefügt werden. Entstehen an diesen Anlagerungszonen Ungenauigkeiten, können ebenfalls *Spalten* und *Defekte* gebildet werden, die ebenfalls zu Celen, rezidivierenden Meningoenzephalitiden und Liquor-fisteln Anlaß geben können (Prescher und Schick, 2003).

Literatur

- Geipel P (1955). Zur Kenntnis der Spaltbildung des Atlas und Epistropheus. IV Teil. Zbl Allg Pathol 94, 19–84.
- v. Hayek H (1927). Untersuchungen über Epistropheus, Atlas und Hinterhauptbein. Gegenbaurs Morph Jahrb 58, 269–347.
- v. Hayek H (1931). Darmdach, Chorda und Hypochorda, Bursa pharyngea und ähnliche Bildungen in der Reihe der Wirbeltiere. Zschr. ges. Anat. I. Abt. Bd. 94, 293–344.
- Hofmann E, Prescher A (2012). The clivus. Anatomy, normal variants and imaging pathology. Clin Neuroradiol. 22, 123–139.
- Killian G (1888). Über Bursa und Tonsilla pharyngea. Morph. Jahrb. 14, 618–711.
- Kollmann J (1905). Varianten am Os occipitale, besonders in der Umgebung des Foramen occipitale magnum. Anat Anz 27, Suppl 231–236.
- Oehmke HJ (1963). Die Bedeutung des Canalis basilaris und seine Darstellung im Röntgenbild. Gegenbaurs Morph Jahrb 104, 459–475.
- Prescher A (1996). The craniocervical junction and its variations. In: Vogel R, Fanghänel J, Giebel J (Eds.) Aspects of Teratology Vol. 1. Tectum Verlag, Marburg, 62–64.
- Prescher A (1997). The craniocervical junction in man, the osseous variations, their significance and differential diagnosis. Ann Anat. 179, 1–19.
- Prescher A, Schick B (2003). Die entwicklungsgeschichtlich erklärbaren Defekte der Schädelbasis. In: Mühling, J., Schweigert, H.-G. (Eds.) Zehnte Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie. Videel, 15–20.
- Schick B, Brors D, Prescher A (2000). Sternberg's canal – cause of congenital sphenoidal meningocele. Eur Arch Otolaryngol 257, 430–432.
- Schick B, Prescher A, (2001). Sternberg's canal cause of rare intrasphenoidal meningocele. In: Vogel, R., Fanghänel J., Koppe, T. (Eds.) Aspects of Teratology Vol 2. Tectum Verlag, Marburg, 269–271.
- Stupka W (1938). Die Missbildungen und Anomalien der Nase und des Nasenrachenraumes. Springer Verlag, Berlin, Wien.
- v. Torklus D, Gehle W (1975). Die obere Halswirbelsäule. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Autor

Prof. Dr. med. Andreas Prescher,
Lehrstuhl für Molekulare und
Zelluläre Anatomie, Prosektur
Klinikum Aachen
Wendlingweg 2
D-52074 Aachen

Genetische Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Elisabeth Mangold

Zusammenfassung. Die *Lippen-Kiefer-Gaumenspalte* (LKGS) stellt eine der häufigsten angeborenen Fehlbildungen dar. Aus humangenetischer Sicht sind *syndromale* von *nicht-syndromalen* Spalten zu unterscheiden. Unter den über 200 Syndromen, bei denen LKGS beschreiben wurden, sind die ursächlichen Gene bzw. genetischen Veränderungen für viele bekannt. Besteht der Verdacht auf ein Syndrom, so sollte der Patient einem Humangenetiker vorgestellt werden, der dann auch die entsprechende Diagnostik in die Wege leiten kann.

Die häufigere nicht-syndromale LKGS hat einen genetisch komplexen Hintergrund. Die in den letzten Jahren durchgeführten genomweiten Assoziationsuntersuchungen (GWAS) haben mehrere Regionen (Loci) im humanen Genom identifiziert, in denen ursächliche Faktoren liegen, und damit einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung der genetischen Ätiologie geleistet. Trotz intensiver Forschung sind die ursächlichen genetischen Risikofaktoren selbst aber bislang nur bruchstückhaft bekannt. Eine Untersuchung einer Blutprobe auf die bislang bekannten Loci hat für den einzelnen Patienten mit nicht-syndromaler LKG derzeit keine Aussagekraft und ist auch nicht dazu geeignet, eine nicht-syndromale LKG „vorherzusagen“. Für Patienten mit nicht-syndromaler LKGS kann eine Vorstellung in der Humangenetik sinnvoll sein, wenn z.B. nach Wiederholungsrisiken gefragt wird.

Einführung. Dass *genetische Faktoren* an der Entstehung orofazialer Spalten beteiligt sind, ist seit langem aus epidemiologischen Studien bekannt. Wie die genetischen Hintergründe der verschiedenen Spaltformen

im Detail beschaffen sind, ist jedoch bei weitem noch nicht für alle Spaltformen geklärt, insbesondere nicht für die häufigen nicht-syndromalen Spalten. Die Aufklärung der *genetischen Hintergründe* ist in vielerlei Hinsicht interessant: Immer wieder fragen betroffene Familien nach der Ursache für eine Spalte. Bei syndromalen Formen ermöglicht der molekular- oder zytogenetische Nachweis der Ursache eine sichere *Zuordnung* zu einem spezifischen Syndrom und damit unter Umständen Aussagen zu weiteren möglichen Symptomen und in gewissem Maße auch zur Prognose. Die Klärung der genetischen Ätiologie wird über die Klärung von *Gen-Gen-* und *Gen-Umwelt-Interaktionen* möglicherweise dazu beitragen, exogene Risikofaktoren oder exogene protektive Faktoren zu identifizieren. Unter Umständen sind bestimmte Faktoren nur bei einer bestimmten genetischen Konstitution des Embryos/Feten oder der werdenden Mutter wirksam. Auch dies wird sich erst klären lassen, wenn die genetische Ätiologie der orofazialen Spalte detaillierter bekannt ist.

Dieser Beitrag beschränkt sich auf die genetische Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) als der mit einer Prävalenz von etwa 1:700 weitaus *häufigsten* Form der orofazialen Spalte unter Europäern. Aus humangenetischer Sicht ist innerhalb der Patienten mit LKGS zu unterscheiden zwischen Patienten, deren LKGS die im Zuge eines übergeordneten Syndroms aufgetreten sind und Patienten mit so genannter nicht-syndromaler LKGS. Die genetischen Ursachen *syndromaler* und *nicht-syndromaler LKGS* divergieren grundlegend voneinander. Es erwachsen

ganz unterschiedliche *Konsequenzen* aus einer Zuordnung zur einen oder anderen Gruppe bzw. aus einer Diagnosestellung für den Patienten und seine Angehörigen, insbesondere bei *Kinderwunsch*. Dies soll in diesem Beitrag herausgearbeitet werden.

Genetische Hintergründe syndromaler LKGS. Auf epidemiologischen Daten beruhende Schätzungen gehen davon aus, dass unter Europäern etwa 30% der LKGS als syndromal einzuordnen sind. Unter „syndromaler“ LKGS ist ein „Sammeltopf“ verschiedenster Syndrome mit unterschiedlicher Symptomatik und genetischem Hintergrund zu verstehen. In der London-Dysmorphology-Database, einem umfassenden Verzeichnis aktuell bekannter Syndrome und ihrer Symptome, finden sich unter dem Stichwort „cleft upper lip, non-midline“ über 200 eingetragene Syndrome, unter dem Stichwort „cleft palate“ sogar über 600.

Die meisten Syndrome haben eine genetische Ursache und prinzipiell liegt jedem Syndrom eine spezifische genetische Veränderung bzw. Erbanlage zugrunde. *Ursachen für syndromale LKGS* lassen sich auf allen „Ebenen“ des Erbguts finden. So sind LKGS beschrieben bei

- lichtmikroskopisch erfassbaren zahlenmäßigen Chromosomenstörungen (z.B. bei der Trisomie 13 = Patau-Syndrom, Trisomie 18 = Edwards-Syndrom),
- lichtmikroskopisch erfassbaren strukturellen Chromosomenstörungen (z.B. Deletion von Teilen des kurzen Arms von Chromosom 4 beim Wolf-Hirschhorn-Syndrom),
- submikroskopischen, chromosomalen Deletionen/Duplikationen (z.B. Verlust von Material auf Chromosom 22 beim DiGeorge-Syndrom), die mittels FISH (Fluorescence in situ hybridisation) oder MLPA (multiplex ligation probe amplification) detektiert werden können,

- Punktmutationen in einzelnen Genen (z.B. Mutation im *MID1*-Gen beim Opitz/BBB-Syndrom, Mutation im *IRF6*-Gen beim Van der Woude-Syndrom bei *IRF6*-Mutation), die mittels MLPA oder Sequenzierung des entsprechenden Gens identifiziert werden können.

Genetisch bedingte Syndrome sind typischerweise *monogen*. Dies bedeutet, dass die ursächliche genetische Veränderung eine hohe Penetranz hat (wer die Mutation erbt, wird mit großer Wahrscheinlichkeit Symptome haben) und einem Mendel Erbgang folgt.

Syndromale LKGS – praktisches Vorgehen. Ist ein ursächliches Gen für ein bei einem Patienten vermutlich vorliegendes Syndrom bekannt, so besteht prinzipiell die Möglichkeit, an einer *Blutprobe* des Patienten in diesem Gen nach ursächlichen Mutationen zu suchen. Finden wir eine solche, hat man einerseits die Verdachtsdiagnose bestätigt und andererseits den Weg für eine *Pränataldiagnostik* (falls dies von der Familie angestrebt wird) gebahnt. Auch sind dann Aussagen zu weiteren Symptomen und mitunter sogar eine grobe prognostische Abschätzung möglich, woraus sich in manchen Fällen spezielle Untersuchungsempfehlungen ableiten. *Nicht für alle derzeit* bekannten Syndrome ist die genetische Ursache jedoch bereits bekannt. Derzeit werden dank neuer Technologien – hier zu nennen ist vor allem die exomweite Sequenzierung mittels NextGen-Sequencing-Technologie – allerdings für viele, teilweise auch sehr seltene Krankheitsbilder ursächliche Gene identifiziert.

Bei Verdacht auf ein übergeordnetes Syndrom ist es immer sinnvoll, einen syndromologisch versierten Kollegen (z.B. Humangenetiker, Pädiater) hinzuzuziehen. Dieser wird Vorschläge zur weiterführenden Diagnostik machen, welche dann

in den entsprechenden Labors initiiert werden kann. Diese genetische Ursachenabklärung im Labor dauert in der Regel mehrere Wochen und ist mitunter relativ kostspielig. Oft hat das Ergebnis für den aktuellen stationären Aufenthalt bzw. die aktuelle Behandlung des Patienten keine große Relevanz. In den meisten Fällen ist es daher vertretbar, derlei Diagnostik erst nach Entlassung des Patienten über den Hausarzt oder Kinderarzt zu initiieren. Dies hat den Vorteil, dass die anfallenden Kosten dann von den Krankenkassen erstattet werden.

Genetische Hintergründe nicht-syndromaler LKGS. Vor dem Hintergrund der epidemiologischen Daten wird heute davon ausgegangen, dass die nicht-syndromale LKGS einen *genetisch komplexen* Hintergrund hat. Dies bedeutet, dass *mehrere genetische Risikofaktoren* im Zusammenspiel miteinander (und evtl. äußeren Risikofaktoren) nötig sind, damit eine nicht-syndromale LKGS beim Embryo entsteht. Es ist somit ein „*Schwellenwerteffekt*“ anzunehmen: Ein einzelner ursächlicher genetischer Risikofaktor hat für sich genommen keine hohe Penetranz. Erst in Kombination mit weiteren ursächlichen Faktoren wird eine bestimmte „kritische Masse“ von Risikofaktoren erreicht, die zur Spaltbildung „nötig“ ist.

Der Einfluss genetischer Faktoren spiegelt sich in erhöhten *Wiederholungsrisiken* bei nahen Verwandten, insbesondere Geschwistern von Betroffenen wider. Bei Geschwistern von Betroffenen beträgt das Wiederholungsrisiko 4%, d.h. das Risiko ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung ca. 50fach erhöht. Das Wiederholungsrisiko hängt vom Schweregrad bzw. der Ausprägung der Spalte sowie von der Anzahl der betroffenen Verwandten und deren Verwandtschaftsgrad ab. Auch die höhere Konkordanz des Phänotyps von 60% bei

monozygoten gegenüber 10% bei dizygoten Zwillingen weist auf genetische Hintergründe hin. Die Heritabilität wurde anhand einer Zwillingsstudie aus Dänemark auf über 90% geschätzt. Dies ist als äußerst starker Anteil erblicher Faktoren an der Entstehung der nicht-syndromalen LKGS zu interpretieren. Trotz intensiver Forschungsbemühungen seit Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts sind diese ursächlichen genetischen Risikofaktoren immer noch weitgehend unbekannt.

Zahlreiche *Kandidatengenstudien* wurden in der Vergangenheit durchgeführt. Sie nahmen einzelne Gene ins Visier, die z.B. aufgrund ihrer Funktion oder der Tatsache, dass sie als ursächlich für eine syndromale LKGS bekannt waren, interessant erschienen. Die untersuchten Kollektive waren in den meisten Fällen von geringer bis mittlerer Größe und häufig ethnisch uneinheitlich, und zunächst konnten nur wenige Befunde in unabhängigen Stichproben unterstützt werden. Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe um Jeff Murray untersuchte den *interferon regulatory factor 6 (IRF6)*. Mutationen in der kodierenden Sequenz von *IRF6* führen zum Van der Woude-Syndrom. In der Promotor-Region des *IRF6*-Gens identifizierte die Arbeitsgruppe eine Variante, die sich in funktionellen Analysen als ursächlich für nicht-syndromale LKGS erwies. Diese Variante ist bis heute die einzige gesicherte genetische Ursache für die nicht-syndromale LKGS. Sie liegt in einem Enhancer, beeinträchtigt die Bindung eines Transkriptionsfaktors und hat eine inkomplette Penetranz.

Auch mittels *Kopplungsanalysen* wurde versucht, ursächliche Risikofaktoren für die nicht-syndromale LKGS zu identifizieren. Untersucht wurden zum Teil große Familien mit vielen Betroffenen in mehreren Generationen. In dieser Situation wür-

den wir einen recht starken ursächlichen genetischen Faktor erwarten, der aber möglicherweise nur in dieser Familie eine Rolle spielt. Kopplungsuntersuchungen in größeren Kollektiven aus mehreren kleineren Familien (affected Sib-pairs) zielten auf häufigere Risikofaktoren mit geringerer Penetranz ab. Aus einigen Kopplungsanalysen resultierten recht interessante Befunde. Kaum eine der so identifizierten Regionen im Genom wurde jedoch in einer anderen Studie repliziert. Erst die Ergebnisse einer Meta-Analyse von Kopplungsdaten aus über 800 Familien unter Federführung von Mary Marazita können als echter Durchbruch betrachtet werden. Sie führten zur Identifizierung von *forkhead box E1* (*FOXE1*) als höchstwahrscheinlich in die LKGS-Entstehung involviertes Gen. Was die eigentliche genetische Ursache am *FOXE1*-Genort ist, ist aber nach wie vor ungeklärt.

Große Erfolge bei der Aufklärung der Genetik der nicht-syndromalen LKGS hatten in letzter Zeit *genomweite Assoziationsstudien* (GWAS) zu verzeichnen. So konnte unsere Arbeitsgruppe in einem verhältnismäßig kleinen Kollektiv den Haupt-Suszeptibilitäts-Locus für nicht-syndromale LKGS bei Europäern in der chromosomalen Region 8q24.21 identifizieren. In einem erweiterten Kollektiv fanden wir zwei weitere Loci (10q25 und 17q22). Die GWAS eines großen US-Konsortiums um Terry H. Beaty entdeckte in einem großen Kollektiv mit hohem asiatischem Anteil zwei zusätzliche Loci (1p22 und 20q21). Eine Meta-Analyse der Ergebnisse unserer und der US-amerikanischen Studie bestätigte die bekannten Loci sowie das aus den Kandidaten-Gen-Studien bekannte *IRF6* und identifizierte sechs weitere bislang noch unbekannte Suszeptibilitäts-Loci. Zum Verständnis ist es wichtig zu wissen, dass bei beiden GWAS in der Allgemeinbevölkerung häufige genetische Varianten

bzw. Marker verwendet wurden. Aus diesem Grund sind auch die mittels GWAS an den jeweiligen Loci identifizierten „Top-Marker“ in der Allgemeinbevölkerung relativ häufig. So trägt z.B. jeder fünfte Mitteleuropäer die Risikovariante des Top-Markers am Haupt-Suszeptibilitäts-Locus in der Region 8q24. Der positiv-prädiktive Wert der Top-Marker ist damit ziemlich gering.

In der Summe sind heute 13 Loci bzw. Gene bekannt, die als ursächlich für nicht-syndromale LKGS anzunehmen sind (Tab. 1). Lediglich am *IRF6*-Locus konnte die eigentliche Ursache – eine Variante in der Promotor-Region – identifiziert werden. Für den *FOXE1*-Locus und die mittels GWAS nachgewiesenen Loci steht der Nachweis der funktionellen Varianten noch aus.

Nicht-syndromale LKGS – praktisches Vorgehen und Ausblick. Noch sind die bisherigen Erkenntnisse über ursächliche genetische Faktoren fragmentarisch und für die Anwendung in der medizinisch-genetischen Routinediagnostik nicht geeignet. Aus dem Ergebnis einer Untersuchung auf die Top-Marker an den heute bekannten Risiko-Loci kann für den einzelnen Patienten gegenwärtig kein praktischer Nutzen gezogen werden. Weder könnte die Einschätzung „nicht-syndromal“ auf diese Weise gesichert werden, noch wäre eine derartige Untersuchung dazu geeignet, eine nicht-syndromale LKGS „vorherzusagen“. Man sollte Patienten mit nicht-syndromaler LKGS hingegen ermutigen, an Studien teilzunehmen.

Die **Vorstellung** in der Humangenetik ist für Patienten mit nicht-syndromaler LKGS sinnvoll, wenn nach Wiederholungsrisiken gefragt wird oder Zweifel an der Einschätzung „nicht-syndromal“ bestehen.

Die Identifizierung eines Großteils der für nicht-syndromale LKGS verantwortlichen Gene und exogenen Faktoren ist die Voraussetzung für ein tief greifendes Verständnis der pathophysiologischen Ursachen der Spaltbildung. Darauf aufbauend können in Zukunft funktionelle Untersuchungen die biologischen Prozesse, die zur LKGS führen, Schritt für Schritt aufklären. Die Analyse von *Gen-Umwelt-Interaktionen* wird schließlich die Entwicklung neuartiger Präventionsstrategien ermöglichen.

Literatur

bei der Autorin

Autorin

OÄ Dr. med. Elisabeth Mangold,
Institut für Humangenetik
Rheinisch-Westfälische-Wilhelms-Universität Bonn
Sigmund-Freund-Strasse 25
D-53127 Bonn

Tab. 1: Als ursächlich für nicht-syndromale LKGS bekannte Gene/Loci (Stand Oktober 2012).

Locus/Gen	Befund gestützt durch
1p36	Meta-Analyse von GWAS-Daten
1p22	1 GWAS + Meta-Analyse von GWAS-Daten
IRF6	Kandidaten-Gen-Studie + 1 GWAS + Meta-Analyse von Kopplungsanalysen + diverse Replikationsstudien
2p21	Meta-Analyse von GWAS-Daten
3p11	Meta-Analyse von GWAS-Daten
8q21	Meta-Analyse von GWAS-Daten
8q24	4 GWAS + diverse Replikationsstudien+ Meta-Analyse von GWAS-Daten
FOXE1	Meta-Analyse von Kopplungsanalysen , 1 Replikationsstudie
10q25	1 GWAS + Meta-Analyse von GWAS-Daten + 2 Replikationsstudien
13q31	Meta-Analyse von GWAS-Daten
15q22	Meta-Analyse von GWAS-Daten
17q22	1 GWAS + Meta-Analyse von GWAS-Daten
20q12	1 GWAS + Meta-Analyse von GWAS-Daten

30 Jahre Spaltprävention in der Klinik

Johannes Schubert, Konstanze Scheller

Einleitung. Tierexperimentelle Untersuchungen der letzten 30 Jahre an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Halle-Wittenberg (MLU Halle) zeigten, dass Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten (LKG) einerseits durch bestimmte Teratogene zu *induzieren* und andererseits deren Entstehung durch spezielle Vitamin-Therapie zu *verhindern* sind. Diese Beobachtungen führten u.a. dazu, schwangere Frauen mit positiver Anamnese für LKG bei Verwandten 1. Grades, mit Vitamin B-Komplex Präparaten prophylaktisch zu behandeln (Schubert und Krost, 2006; Schubert und Scheffler, 2007).

Klinische Untersuchungen hierzu wurden in den U.S.A. vor annähernd 70 Jahren durchgeführt (Conway et al., 1958). In Deutschland fanden diesbezügliche klinische Behandlungen u. a. seit 1980 an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Halle-Wittenberg nach ausgedehnten experimentellen Untersuchungen statt.

Hinsichtlich der Ätiologie dieser Fehlbildung ist bis heute *kein* einheitliches Gen identifiziert, welches für das Auftreten von nicht-syndromalen LKG ursächlich sein könnte. Klinischen Untersuchungen zufolge scheinen *mehrere Gene und Loci* verantwortlich zu sein (Mangold et al. 2010; Rahimov et al., 2012), und insgesamt wurden bisher mehr als 30 potentielle Kandidaten-Gene und Loci identifiziert (Tolarova, 2009).

In überzeugenden tierexperimentellen Untersuchungen wurde hinsichtlich der Morphogenese und Spalt-Pathogenese an Mäusen aktuell das Fehlen des sog. Pbx-

Gens gezeigt (Ferretti et al., 2011). Durch den Verlust dieses Gens entstanden im Tierexperiment durchgehende LKG. Der Grund war eine Dysregulation des Pbx-abhängigen Wnt-p63-Irf6 Regulationsmechanismus, der die *Apoptose* im Mittelgesichtskomplex unterdrückte. Weitere Untersuchungen zeigten im Gegensatz dazu, dass in Pbx-Mutanten durch eine *ekto-dermale* Wnt-Expression die Spaltbildung gestoppt werden konnte. Dies könnte ein Ansatz zur Gewebereparatur in utero sein (Ferretti et al., 2011).

Hinsichtlich der Entstehung von LKG und der Prävention von Fehlbildungen liefert das *multifaktorielle Schwellenwertmodell* bis heute die beste Erklärung. In diesem Modell interagieren externe (exogene) Einflüsse mit einer genetischen (endogenen) Prädisposition und verursachen gemeinsam eine Fehlbildung im risikobehafteten Individuum (Abb.1). Ziel einer Prävention ist es dann, die Schwelle des Risikos Spalte soweit nach rechts und somit die Kurven nach links (Richtung Normalentwicklung) zu verschieben, dass es nicht mehr zur Realisierung kommt.

Prospektive klinische Untersuchung. Präventive Maßnahmen erfordern zunächst eine Identifikation von Müttern, die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer LKG-Spalte aufgrund ihrer Familienanamnese vorzuweisen haben (z. B. Verwandte 1.Grades mit LKG-Spalte). Danach erfolgt eine genetische Beratung und die Bestimmung des Wiederholungsrisikos nach Tolarova (2009). Im Falle einer (geplanten) Schwangerschaft wird die medikamentöse Behandlung der Schwangeren mit einem hoch dosierten Vitamin B-Präparat

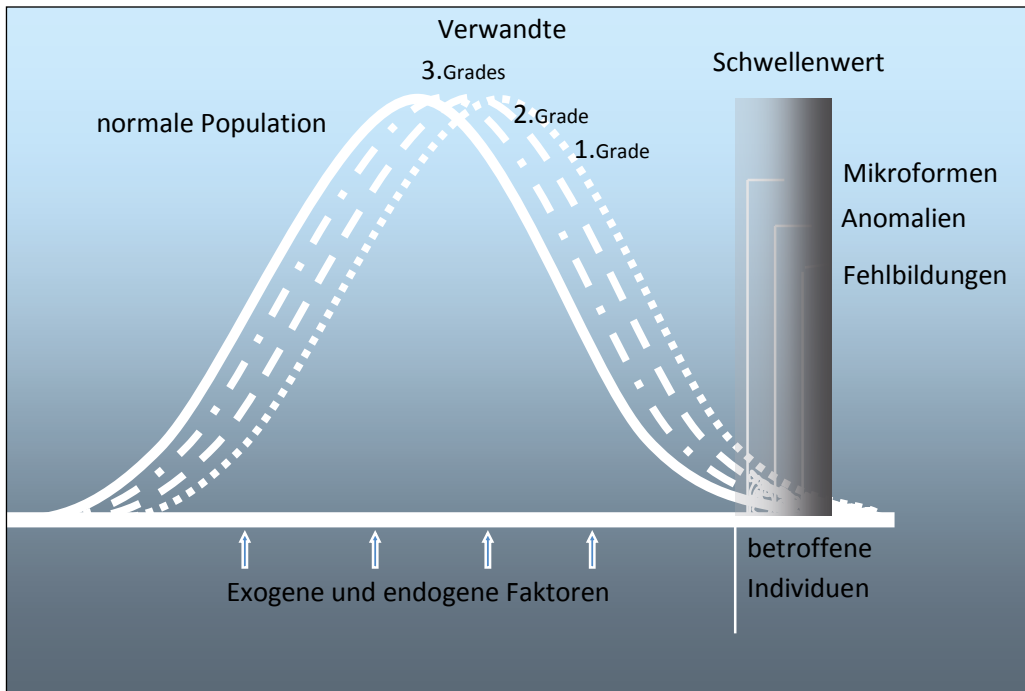


Abb. 1: Schwellenwertmodell zur Erklärung der Wirkung von exogenen und endogenen Einflüssen hinsichtlich der Entstehung von Mikroformen, Anomalien und Fehlbildungen (je weiter rechts die Schwelle, umso schwerer die Entwicklungsstörung).

vor dem 30.–35.Tag der Schwangerschaft (Zeitpunkt des Beginns der embryonalen Bildung des primären Gaumens beim Menschen) begonnen und bisher 100 Schwangerschaften betreut. Die Dosis der verabreichten Vitamin B-Präparate ist bis zu 10-mal höher als die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlene tägliche Dosis für schwangere Frauen (Tab. 1). Nebenwirkungen mussten durch diese hohe Dosierung nicht festgestellt werden und waren wegen der Wasserlöslichkeit der Vitamine auch nicht zu erwarten gewesen.

Da aufgrund ethischer Grundsätze eine Kontrollgruppe nicht zusammengestellt werden konnte, wurden die Ergebnisse dieser prospektiven, klinischen Untersuchung mit der generellen Prävalenz für Spaltbildung in der Bevölkerung verglichen. Diese betrug 2010 (wie in den vor-

hergehenden Jahrzehnten auch schon) in Deutschland für das Auftreten von LKG 1.49/1.000 und für isolierte Gaumenspalten (GS) 0.46/1.000 (Götz et al., 2010). Das Wiederholungsrisiko für Verwandte 1. Grades beträgt für Weiße 4.42% (Tolarova, 2009). Demzufolge sollte die zu erwartende Wahrscheinlichkeit für eine Manifestation einer Spaltbildung bei den behandelten Familien und 100 Geburten wenigstens 4% betragen haben. In diesen Familien sind allerdings bisher nur 2 Mikroformen einer Spaltbildung im Sinne von Lippenkerben aufgetreten.

Grundlagenuntersuchungen im Tier-Experiment. Im Tierexperiment wurden zum Zeitpunkt der *kritischen Phase* der Gaumenentwicklung (GS) in verschiedenen Mäusestämmen (DBA, NMRI und AB) Gaumenspalten durch *Teratogene*

(Röntgenstrahlen, Dexamethason, Cyclophosphamid, Vitamin B-Defizienz) induziert und die genetisch determinierte Spaltbildung in der A/WySn-Maus (Kontroll-Gruppe) untersucht. Hier konnten die gleichen klinischen Bilder der Spaltbildung beobachtet werden wie bei den Menschen. Zusammengefasst wurden folgende *Ergebnisse* gefunden:

- Röntgenstrahlen, Dexamethason, Cyclophosphamid, Vitamin B-Defizienz sind starke Teratogene, welche in der AB-Maus Nachkommenschaft während der sensiblen Phase eine fast 100%ige Spaltbildung verursachen können (Schubert et al., 2002).
- Die genetisch determinierte A/WySn-Maus zeigt eine Spaltrate bis zu 40%.
- Vitamin B, verabreicht als Einzel- oder als Komplex-Präparat, in einer Einzeldosis oder kontinuierlich kann im Tierversuch die durch Teratogene verursachte Spaltbildung um das 3-fache zu reduzieren.
- Die Vitamin B-Therapie der Müttermäuse ermöglicht eine beschleunigte embryonale Entwicklung der Gaumenfortsätze bei den Nachkommen und eine Verkürzung der kritischen Periode der Gaumenbildung (Syska et al., 2004).
- Diese Ergebnisse können in Untersuchungen an der Organkultur des embryonalen Gaumens verschiedener Mäuse-

stämme bestätigt und durch interessante Ergebnisse auf Stoffwechsellniveau erweitert werden (Scheller et al., 2011, 2012).

Schlußfolgerungen. Unsere Untersuchungen über einen Zeitraum von mehr als 30 Jahren legen die Vermutung nahe, dass sich durch gezielte, rechtzeitige und konsequente *Vitamin B-Therapie* während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft das *Wiederholungsrisiko* für die Entstehung von Spaltbildungen in betroffenen Familien deutlich *senken* lässt. So deuten diese klinischen Untersuchungen darauf hin, dass durch diese *Prophylaxe* die exogenen Faktoren, die das genetische Risiko negativ beeinflussen, abgeschwächt werden können.

Ein möglicher Wirkmechanismus der B-Vitamine könnte die *beschleunigte Entwicklung* in der kritischen embryonalen Phase der Gaumenentwicklung sein (s. Tierversuche), durch welche sich die Zeitspanne, in der teratogene Einflüsse ihre negative Wirkung auf die Entwicklung ausüben können, verringert. Darüber hinaus konnten auch therapeutische Effekte nach Ende der genetisch definierten Gaumenbildung beobachtet werden (Schubert, 1982).

Diese Ergebnisse mögen Perspektiven für einen echten „*therapeutischen*“ *Ansatz* liefern, der nach dem Abschluss der norma-

Tab. 1: Zusammenstellung der täglichen Dosis bestimmter B-Vitamine für Frauen, Frauen in der Schwangerschaft und die für die klinische Prävention angewandte Dosierung.

	Empfohlene tägliche Dosis (mg/d)* für		Klinische Prävention
	Frauen	schwangere Frauen	
B1	1.0	1.5	> 20
B2	1.2	1.8	> 20
B6	1.2	2.6	> 5
B12	0.003	0.4	--
Folsäure	0.4	0.4	(4)

len embryonalen Gaumenentwicklung noch anwendbar wäre (15d 12 h p.c. im Mausexperiment, ca. 60. Tag der Embryonalentwicklung beim Menschen).

Die Prävention von LKG-Spalten in der Klinik ist neben der Prävention von Neuralrohr-defekten mittlerweile erfreulich verbreitet. Die zusammengefassten Arbeiten von Tolarova (2009) konnten zeigen, dass die konsequente Substitution von Folsäure (Vitamin B9) einen deutlichen, positiven Effekt hinsichtlich der Prävention von Spaltbildungen in Familien mit erhöhtem Risiko hat.

Wir sind jedoch überzeugt, dass die Vitamin B-Komplex Therapie hinsichtlich der Prävention von Fehlbildungen effektiver sein dürfte als die alleinige Verabreichung von Folsäure (Czeizel, 2004), was unserem Behandlungskonzept der letzten 30 Jahre entspricht.

Literatur

- Conway H (1958). Effect of supplemental vitamin therapy on the limitation of incidence of cleft lip and cleft palate in humans. *Plast Reconstr Surg* 22, 450–453.
- Czeizel AE (2004). The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 1, 50–61.
- Ferretti E, Li B, Zewdu R, Wells V, Hebert JM, Karner C, Anderson MJ, Williams T, Dixon J, Dixon MJ, Depew MJ, Selleri L (2011). A conserved Pbx-Wnt-p63-Irf6 regulatory module controls face morphogenesis by promoting epithelial apoptosis. *Dev Cell* 18, 21, 627–641.
- Götz D, Hoyer-Schuschke J (2010). Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zur Häufigkeit von kongenitalen Fehlbildungen und Anomalien sowie genetisch bedingten Erkrankungen 2010. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Magdeburg.
- Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S, Balduino C, Ferrian M, Herms S, Reutter H, de Assis NA, Chawa TA, Mattheisen M, Steffens M, Barth S, Kluck N, Paul A, Becker J, Lauster C, Schmidt G, Braumann B, Scheer M, Reich RH, Hemprich A, Pötzsch S, Blaumeiser B, Moebus S, Krawczak M, Schreiber S, Meitinger T, Wichmann HE, Steegers-Theunissen RP, Kramer FJ, Cichon S, Propping P, Wienker TF, Knapp M, Rubini M, Mossey PA, Hoffmann P, Nöthen MM (2010). Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet* 42, 24–26.
- Rahimov F, Jugessur A, Murray JC (2012). Genetics of nonsyndromic orofacial clefts. *Cleft Palate-Craniofac J* 49, 73–91.
- Scheller K, Orlitzky Y, Tiggers, J, Schubert J (2013). Vitamin-B complex application promotes secondary palate development in a palate organ-model of the A/WySnJ-mouse. *J Oral Maxillofac Surg*. 71,143–145.
- Scheller K, Schubert A, Schubert J (2011). In vitro-investigation of the secondary palate development in two strains of mice. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40, 737–742.
- Schubert J (1982). Prevention of experimentally induced cleft palate in mice. *Cleft Palate J* 19,83–88.
- Schubert J, Krost B (2006). Prevention of cleft lip and palate. Reducing risk of recurrence--a 25-year clinical experience. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10, 301–315.
- Schubert J, Scheffler B (2007). Prevention of cleft lip and palate with vitamin B complex and Actovegin. *Arch of Perinat Med* 13, 35–37.

Schubert J, Schmidt R, Syska E (2002). B group vitamins and cleft lip and cleft palate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31, 410-413.

Syska E, Schmidt R, Schubert J (2004). The time of palatal fusion in mice: a factor of strain susceptibility. *J Cranio Maxillo Fac Surg* 32,2-4.

Tolarova M (2009). Pediatric cleft lip and palate. <http://emedicine.medscape.com/article/995535-overview#a0199> Zugriff: 01.09.2013.

Autoren

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Johannes Schubert,
OÄ Dr. med. Dr. med. dent. Konstanze Scheller,
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-,
und Plastische Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum der Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Strasse 40
D-06120 Halle/Saale

Neuere Untersuchungen zur Prävention bei genetisch determinierter Spaltbildung an der A/WySn-Maus

Konstanze Scheller, Johannes Schubert

Einleitung. Die Entstehung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten stellt ein *multifaktorielles Geschehen* dar (Falconer, 1965). Neben *exogenen Einflüssen*, die aktiv beeinflusst werden können (Natsume et al., 1996), bilden *endogene, genetische Faktoren* die Grundlage, auf der diese embryonalen Fehlbildungen im Gesichtsbereich entstehen. In verschiedenen klinischen Studien konnte für die prophylaktische Gabe von B-Vitaminen eine signifikante Reduktion der nicht-syndromalen Spaltbildungen gezeigt werden (u. a. Tolarová und Harris, 1995; Schubert und Krost, 2006). Eine detaillierte Empfehlung für eine konsequente Vitaminsubstitution in der Schwangerschaft zur Vermeidung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, analog der Folsäuresubstitution für die Prävention von Neuralrohrdefekten, existiert bisher allerdings nicht.

Für die Entstehung der genetisch determinierten Spaltbildung bei der *A/WySn-Maus* (www.jax.org) wird aktuell ein ähnlicher Mechanismus diskutiert wie er bei der teratogen induzierten Spaltbildung beschrieben wurde (Shimizu et al., 2001; Juriloff und Harris, 2008). Die verlangsamte embryonale Entwicklung der A/WySn-Maus gegenüber anderen Stämmen (Syska et al., 2004) führt neben einer Reduktion der Körpergröße und des Gewichts bei Geburt zu einem vermehrten Auftreten von Spaltbildungen parallel zu dieser Wachstumsverzögerung. Diese verlangsamten Wachstumsvorgänge in utero medikamentös zu beschleunigen, um die kritische Phase der embryonalen Gesichtsentwicklung zu verkürzen, wäre eine

mögliche „therapeutische“ Option für die Klinik und wird in unserer Arbeitsgruppe seit langem verfolgt.

Die direkte Wirkung, der in klinischen Studien angewendeten Vitamin-, Folsäure- und b-Carotin-Derivate zeigte in einem *Organmodell* des embryonalen Gaumens des A/J-Mäusestamms einen eindeutig positiven Effekt auf die Fusionstendenz des embryonalen Gaumens (Natsume et al., 1998). Dies legt eine direkte Beeinflussung der Organstrukturen und der Zellen des embryonalen Gaumens durch den direkten Kontakt mit den Präparaten nahe.

Diese Beobachtungen stützen die *prophylaktischen Bemühungen*, durch Vitamin B-Komplex-Therapie der Mutter während der Schwangerschaft das Wiederauftreten einer familiären Spaltbildung zu verhindern (Schubert und Krost, 2006). Seit ca. 30 Jahren werden bis heute Frauen mit hohem Wiederholungsrisiko für LKG-Spalten (Verwandschaft I. Grades zu einem Spaltträger) an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erfolgreich präventiv durch Vitamin B-Substitution behandelt (Schubert und Scheffler, 2007). Diese klinisch eindeutig beobachteten präventiven Wirkmechanismen der verabreichten Vitamin B-Komplex Präparate konnten bisher nur ansatzweise geklärt werden (Schubert et al., 2002).

Etablieren eines geeigneten Tiermodells (A/WySn-Maus). Die Etablierung eines geeigneten Tiermodells zur Untersuchung der Entstehung und Prophylaxe von LKG-Spalten wird an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie seit den 80-er Jahren verfolgt (Schubert, 1982). Hierbei handelt es sich um den A/WySn-Inzuchtstamm (F268-Generation), welcher eine sehr geringe genetische Varianz aufweist. Die relativ hohe spontane Rate von LKG-Spalten (aktuell $27\% \pm 21\%$) bedarf konstanter Haltungsbedingungen und wurde bei einer täglich konstanten Verpaarungszeit (07.30 Uhr – 09.00) Uhr gefunden, um Ergebnisse vergleichen zu können (Schmidt, 1985).

Neben der bekannten tageszeitlichen zeigt sich in diesem Stamm auch eine jahreszeitliche Abhängigkeit der Wurfgröße (1-9 Nachkommen, MW: $5,2 \pm 1,2$) und der Spaltfrequenz (14 - 45%, MW: $29,2 \pm 6,5$), vgl. Abb.1.

Organmodell der sekundären Gaumenentwicklung. In Anlehnung an Erfani et al. (2001) wurde das Gaumen-Organmodell zur Untersuchung der Fusionstendenz der sekundären Gaumenplatten bei der für Spaltbildungen genetisch belasteten A/WySn- (n=93) und bei der NMRI-Maus (n=117) eingesetzt (Abb.2). Hier zeigten sich, wie schon für die A/WySn-Maus *in vivo* beschrieben (Syska et al., 2004), ein *verringertes Entwicklungsstadium* des sekundären Gaumens bei Versuchsbeginn (14d06h) und eine deutlich *verringerte Fusionstendenz* nach 72h *in vitro*-Kultivierung (Scheller et al., 2011).

Die direkte Wirkung des Vitamin B-Komplex Präparats Polybion®N (Merck, Deutschland) auf die Entwicklung des sekundären Gaumens wurde daraufhin in 177 A/WySn-Organulturen untersucht. Hier konnte ein signifikant positiver Effekt auf die *Fusionstendenz* der Gaumenfortsatzpaare ab einer Konzentration von 0,1% im Kulturmedium nachgewiesen werden (Abb. 3). Diese Ergebnisse bestärken die

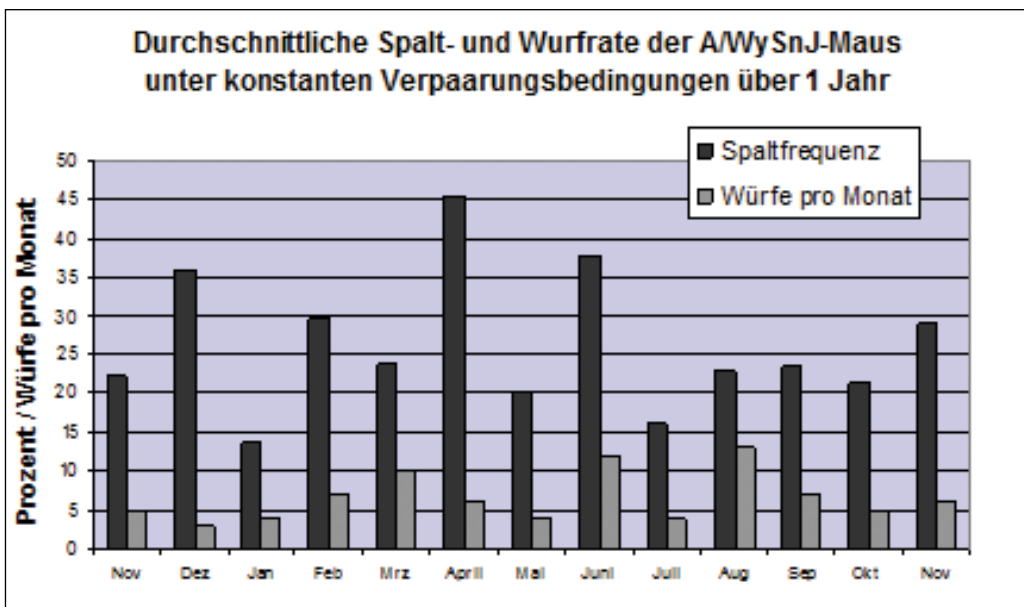


Abb. 1: Darstellung der jahreszeitlichen Verteilung der Würfe pro Monat und der Spaltfrequenz (%).

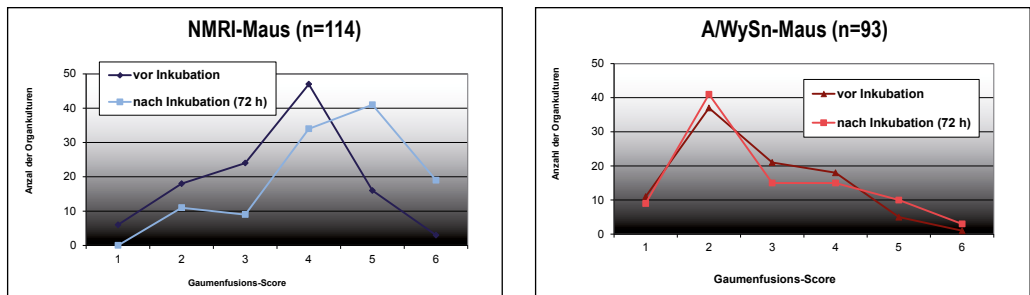


Abb. 2: Vergleich der Gaumenfusionstendenz der A/WySn- und der NMRI-Maus in der Organ-Kultur. Während sich bei den Organkulturen der (nicht genetisch „belasteten“) NMRI-Mäuse eine signifikante ($p=0.05$) Wachstumstendenz in vitro zeigte, entwickelte sich der sekundäre Gaumen der A/WySn-Mäuse in der Organkultur nicht weiter.

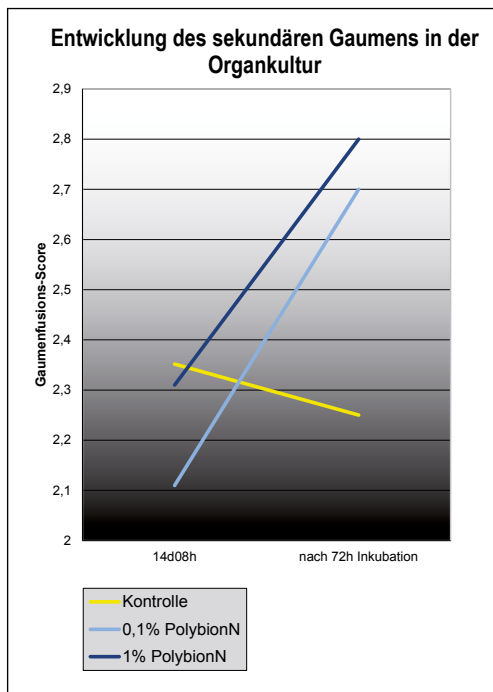


Abb. 3: Wachstumsverhalten der Gaumenfortsätze der A/WySn-Mäuse in der Organ-Kultur. Durch die Zugabe eines Vitamins B-Präparates in das Medium der Organkulturen konnte eine eindeutige Wachstumstendenz festgestellt werden.

Annahme, dass die Gewebezellen des sekundären Gaumens durch den Vitamin-komplex direkt im Wachstum beeinflusst werden können (Scheller et al., 2012).

Schlussfolgerungen. In vitro Untersuchungen in einer *Organkultur* des sekundären Gaumens verschiedener Mäusestämme konnten wir bisher folgende Ergebnisse zeigen (Scheller et al., 2011, 2012): die individuelle *Gaumen-* und damit auch *Gesichtsentwicklung*, bei den untersuchten Mäusestämmen ist zeitlich deutlich unterschiedlich determiniert.

- der Mäusestamm mit einer hohen spontanen Spaltfrequenz weist eine verzögerte orale Entwicklung auf (s. Stadium der Gaumenentwicklung bei Versuchsbeginn).
- durch den direkten Zusatz von Vitamin-B Präparaten zum Medium der Organkultur konnte im Gegensatz zur Kontrolle ein weiteres Wachstum der Gaumenfortsätze der A/WySn-Mäuse erreicht werden.

Literatur

Erfani S, Maldonado TS, Crisera CA, Warren SM, Lee S, Longaker MT (2001). An in vitro mouse model of cleft palate: defining a critical intersheaf distance necessary for palatal clefting. *Plast Reconstr Surg* 108, 403-410.

Falconer DS (1965). The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann Hum Genet* 29, 51-76.

- Juriloff DM, Harris MJ (2008). Mouse genetic models of cleft lip with or without cleft palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82, 63-77.
- Matthews MS, Cohen M, Viglione M, Brown AS (1998). Prenatal counselling for cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 101, 2003-2004.
- Natsume N, Kawai T, Suzuki T (1996). Preference for dairy products and manifestation of cleft lip and/or palate. *Plast Reconstr Surg* 98, 900-901.
- Natsume N, Nagatsu Y, Kawai T (1998). Direct effect of vitamins at the time of palatal fusion. *Plast Reconstr Surg* 102, 2512-2513.
- Scheller K, Orce Y, Tiggers J, Schubert J (2013). Vitamin-B complex application promotes secondary palate development in a palate organ-model of the A/WySnJ-mouse. *J Oral Maxillofac Surg* 71, 143-145.
- Scheller K, Schubert A, Schubert J (2011). In vitro-investigation of the secondary palate development in two strains of mice. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40, 737-742.
- Schmidt, R. (1985). A modified mating regimen for the laboratory mouse. *Z Versuchstierkd* 27, 206-208.
- Schubert J (1982). Prevention of experimentally induced cleft palate in mice. *Cleft Palate J* 19, 83-88.
- Schubert J, Krost B (2006). Prevention of cleft lip and palate. Reducing risk of recurrence--a 25-year clinical experience. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10, 301-315.
- Schubert J, Scheffler B (2007). Prevention of cleft lip and palate with vitamin B complex and Actovegin. *Arch of Perinat Med* 13, 35-37.
- Schubert J, Schmidt R, Syska E (2002). B group vitamins and cleft lip and cleft palate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31, 410-413.
- Shimizu N, Aoyama H, Hatakenaka N, Kanenda M, Teramoto S (2001). An in vitro screening system for characterizing the cleft palate-inducing potential of chemicals and underlying mechanisms. *Reprod Toxicol* 15, 665-672.
- Syska E, Schmidt R, Schubert J (2004). The time of palatal fusion in mice: a factor of strain susceptibility to teratogens. *J Craniomaxillofac Surg* 32, 2-4.
- Tolarova M, Harris J (1995). Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratol* 51, 71-78.

Autoren

OÄ Dr. med. Dr. med. dent.
Konstanze Scheller,
Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Johannes Schubert,
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-,
und Plastische Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum der Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Strasse 40
D-06120 Halle/Saale

Zur primären Pneumatisation des Sinus maxillaris bei spaltinduzierten Rattenfeten

Michael Heß, Jens Weingärtner, Thomas Koppe

Einleitung. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Entstehung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKGS) häufig mit einer *Retardierung* des Gesichtsschädels einhergeht (Bienengraber et al., 1994; Horch, 2007). Da zahlreiche Patienten mit dieser Entwicklungsstörung zudem gehäuft unter Sinusitiden leiden, liegt die Vermutung nahe, dass diese Retardierung möglicherweise auch die Nasennebenhöhlen betrifft. Klinische Studien an Röntgenaufnahmen von LKGS-Patienten sind jedoch widersprüchlich. So stehen Berichte über verkleinerte Nasennebenhöhlen von LKGS-Patienten (Ross, 1965; Nowak und Mehls, 1977) solchen Studien gegenüber, die keine signifikanten Größenunterschiede der Nasennebenhöhlen feststellen konnten (Robinson et al., 1982; Koppe et al., 2006).

Nasennebenhöhlen entstehen bekanntlich spätembryonal aus epithelialen Rezessus der Nasenschleimhaut, die in das umgebende Gewebe vordringen (*primäre Pneumatisation*) und sich nach Resorption der knorpeligen Nasenkapsel innerhalb der entsprechenden Schädelknochen durch osteoklastische Aktivitäten vergrößern (*sekundäre Pneumatisation*). Im Gegensatz zur sekundären Pneumatisation liegen nur vereinzelte Berichte über die primäre Pneumatisation von Individuen mit Spalten des Gesichtsschädels vor. Smith et al. (1999) untersuchten die primäre Pneumatisation menschlicher Feten mit spontan entstandenen LKGS. Abgesehen von stärkeren Formasymmetrien der Sinus sphenoidales und Cellulae ethmo-

idales konnten diese Autoren keine Größenunterschiede der Nasennebenhöhlen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe beobachten.

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten entstehen nicht nur spontan, sondern können auch tierexperimentell induziert werden (Bienengraber et al., 1994). Diese Studie verfolgt deshalb das Ziel, die morphologische Beziehung zwischen dem *Sinus maxillaris* und der *knorpeligen Nasenkapsel* an definierten, experimentell erzeugten LKG-Spalten von Rattenfeten am 21. Tag p.c. zu untersuchen.

Material und Methoden. Die Untersuchungen erfolgten an histologischen Serienschnitten von 22 männlichen spaltinduzierten Rattenfeten (*Rattus norvegicus*), deren Muttertiere einem definierten Behandlungsregime mit Procarbazin (n = 12) bzw. Procarbazin und Folsäure (n = 10) unterzogen worden sind. Histologische Schnittserien von nicht behandelten männlichen Rattenfeten dienten als Kontrollgruppe (n = 7). Über Details des Protokolls dieser tierexperimentellen Studie, welche der vorliegenden Untersuchung zugrunde liegt, informiert Martens (2003).

Neben dem Körpergewicht der Rattenfeten (Martens, 2003) wurden das Volumen des Sinus maxillaris mit Hilfe des 3D-Rekonstruktionsprogramms WinSurf 4.0 (Entwickler: Scott Lozanoff) sowie verschiedene lineare Maße der Nasenkapsel (Nasenkapselbreite, Nasenkapselhöhe und Höhe des knorpeligen Septum nasi) als Pa-

rameter verwendet und mit üblichen statistischen Methoden unter Verwendung von SPSS 11.5 für Windows ausgewertet.

Ergebnisse und Diskussion. Der paarige *Sinus maxillaris* ist die einzige Nasennebenhöhle von Ratten. Am 21. Tag p.c. konnte bei allen untersuchten Rattenfeteten ein Sinus maxillaris nachgewiesen werden, der sich innerhalb der knorpeligen Nasenkapsel befand. Somit lag für *alle Feteten* eine primäre Pneumatisation vor. Während der Vergleich der Körpergewichte signifikante Unterschiede zwischen behandelten und nichtbehandelten Tiere zeigte, konnten trotz des definierten Behandlungsregimes (s.o.) nicht in allen tierexperimentell gewonnen Schnittserien Gaumenspalten nachgewiesen werden (Tab. 1).

Die Untersuchung des möglichen Einflusses von Gaumenspalten auf die Maße der Nasenkapsel erbrachte keine einheitlichen Ergebnisse. Während bei Tieren mit Gaumenspalten signifikant kleinere Höhen der Nasenkapsel und des Nasenseptums im Vergleich mit Tieren ohne Gaumenspalten festgestellt werden konnten, blieb die Nasenkapselbreite unbeeinflusst (Heß, 2012).

Angesichts dieser Ergebnisse erfolgte ein Vergleich der Volumina des Sinus maxillaris zwischen der Gruppe mit und ohne

Gaumenspalte mittels t-Test. Trotz tendenziell kleinerer Kieferhöhlen bei spaltinduzierten Rattenfeteten (Tab. 1) konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Rattenfeteten ohne Gaumenspalten nachgewiesen werden. In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Smith et al. (1999) an menschlichen Feteten spricht dieses Ergebnis dafür, dass Gaumenspalten offenbar keinen unmittelbaren Einfluss auf den Prozess der primären Pneumatisation des Sinus maxillaris haben.

Zahlreiche Studien weisen jedoch auf enge Beziehungen zwischen der *Größe der Nasennebenhöhlen* und der *Schädelgröße* hin (u.a. Rae and Koppe, 2000). Im Ergebnis der partiellen Korrelationsanalyse, bei welcher der Medikamenteneinfluss eliminiert wurde, konnten signifikante Zusammenhänge zwischen den Maßen der Nasenkapsel und dem Volumen der Kieferhöhle der hier untersuchten Rattenfeteten nachgewiesen werden, wobei die Nasenkapselbreite besonders enge Korrelationen mit dem Sinus maxillaris aufwies (Abb. 1). Im Gegensatz dazu war der Einfluss des Körpergewichts auf die Variabilität des Sinus maxillaris nicht signifikant.

Obgleich die hier vorgestellten Untersuchungsergebnisse keinen Anhalt für eine signifikante Beeinflussung der primä-

Tab. 1: Körpergewichte und Volumina des rechten Sinus maxillaris männlicher Rattenfeteten am 21. Tag p.c. mit und ohne Gaumenspalte.

Variablen	Feten mit Gaumenspalte (N = 17)		Feten ohne Gaumenspalte (N = 12)	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
Körpergewicht (g)	1,83	0,20	2,79**	0,87
Sinus maxillaris Volumen (mm ³)	0,09	0,02	0,11 ^{ns}	0,02

N – Anzahl, \bar{x} – Mittelwert, SD – Standardabweichung, ** $p < 0,01$, ns – nicht signifikant

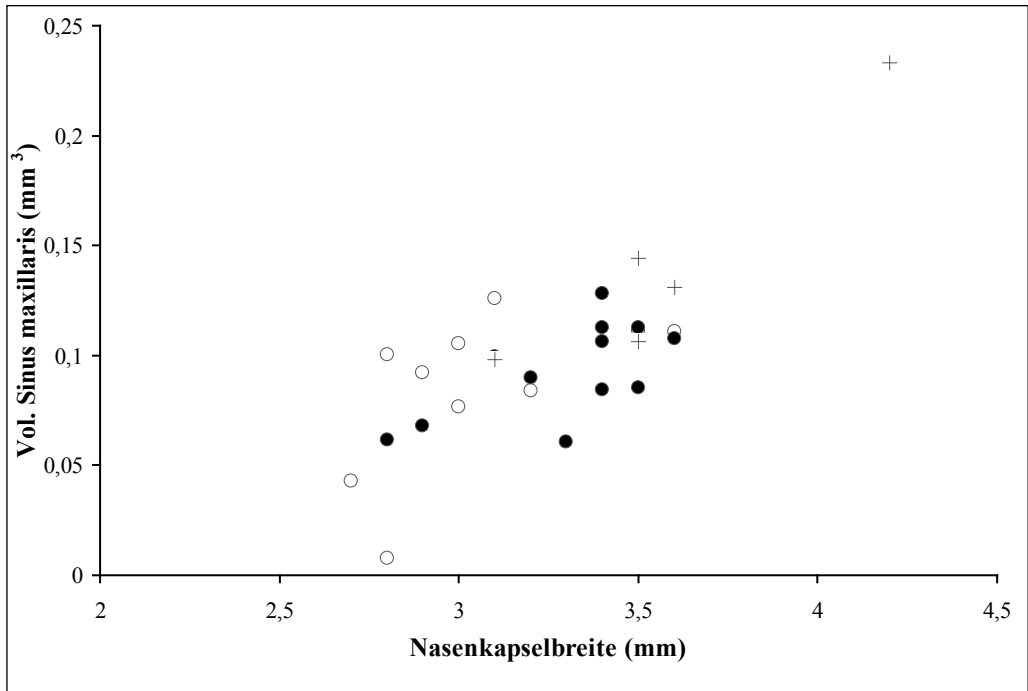


Abb. 1: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse ($y = 0,088x - 0,187$, $R^2 = 0,589$) zwischen dem Volumen des rechten Sinus maxillaris männlicher Rattenfeteten am 21. Tag p.c. mit und ohne Gaumenspalte. Das Volumen des Sinus maxillaris vergrößert sich unabhängig vom Vorhandensein einer Gaumenspalte als Funktion der Nasenkapselbreite. Symbole: + Kontrollgruppe; ○ mit Procarbazin behandelte Tiere; ● mit Procarbazin und Folsäure behandelte Tiere.

ren Pneumatisation des Sinus maxillaris durch Gaumenspalten liefern, können Entwicklung und Wachstum der Nasennebenhöhlen nicht losgelöst von der des Schädels betrachtet werden. Da verschiedene klinische Syndrome wie das Klippel-Trénaunay-Weber-Syndrom (Heß und Koppe, 2012) mit einer Beteiligung der Nasennebenhöhlen einhergehen können, sind weitere Untersuchungen angezeigt, um den Einfluss genetischer und epigenetischer Faktoren auf die Pneumatisation des Schädels näher zu beleuchten.

Literatur

Bienengräber V, Müller P, Fanghanel J, Abou-Tara N (1994). Begleitschäden am Viszerokranium bei Rattenfeteten mit experimentell induzierten Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Dtsch Zahnärztl Z 49, 258-260.

Heß M (2012). Quantitative Untersuchungen zur Morphologie des fetalen Sinus maxillaris von Ratten bei experimentell induzierten Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Med Diss, Univ. Greifswald.

Heß J, Koppe T (2012). Zur Rolle der Nasennebenhöhlen bei kraniofazialen Dysplasien. Poster: 11. Teratologie Symposium, Regensburg 20. – 22. September 2012.

Horch HH (2007). Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4. Aufl., Urban und Fischer Verlag, Jena.

Koppe T, Weigel C, Bärenklau M, Kaduk W, Bayerlein T, Gedrange T (2006). Maxillary sinus pneumatization of an adult skull with an untreated bilateral cleft palate. *J Cranio-Maxillofac Surg* 34, 91-95.

Martens A (2003). Zum Einfluss von Folsäure und Thiocyanat auf die Entwicklung der Kiefer-Gesichtsregion der LEW.1A-Ratte unter besonderer Berücksichtigung der Prävention von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Med Diss, Univ. Greifswald.

Nowak R, Mehls G (1977). Analytische Auswertung von Röntgennebenhöhlenaufnahmen bei Spaltträgern (im Vergleich mit einer gesunden Probandengruppe). *Anat Anz* 142, 451-470.

Rae TC, Koppe T (2000). Isometric scaling of maxillary sinus volume in hominoids. *J Hum Evol* 38, 411-423.

Robinson HE, Zerlin GK, Passy G (1982). Maxillary sinus development in patients with cleft palates as compared to those with normal palates. *Laryngoscope* 92, 183-187.

Ross RB (1965). Cranial base in children with lip and palate clefts. *Cleft Palate J* 2, 157-166.

Smith DT, Siegel MI, Mooney MP, Burrows AM, Todhunter JS (1999). Development of the paranasal sinuses in human fetuses with cleft lip and palate. In: Koppe T, Nagai H, Alt KW. (Hrsg.). *The Paranasal Sinuses of Higher Primates*. Quintessence Publishing, Chicago, 65-75.

Autoren

Dr. med. dent. Michael Heß,
August-Bebel-Strasse 9
D-19057 Schwerin

Dr. med. vet. Jens Weingärtner,
Prof. Dr. med. Thomas Koppe,
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Universitätsmedizin Greifswald
Friedrich-Loeffler-Strasse 23c
D-17475 Greifswald

Nutritiionsstörungen – Ein teratogener Faktor. Beitrag zur Durchblutungsmessung

Andreas Niklas, Andreas Jäger, Karl-Anton Hiller, Jürgen Putzger, Christof Ermer, Sergey Ganichev, Irene Schulz, Gareth Monkman, Piero Römer

Einleitung. Das Vorhandensein von Zähnen bzw. vorzeitige Zahnverluste spielen eine wichtige Rolle bei der Kiefer- und Gesichtsentwicklung. Zahnverluste bei Kindern wirken sich negativ auf das Wachstum des orofazialen Systems aus, da es ohne Zähne in der Regel zu einer Atrophie des Alveolarfortsatzes kommt, bzw. dieser in seiner Entwicklung zurückbleibt. Neben Karies können auch Zahntraumata und damit einhergehende *Nutritiionsstörungen* der Zahnpulpa zu Zahnverlusten führen. Die Zahnpulpa besitzt ein weitverzweigtes Kapillarnetz, welches über die Arteria dentalis mit Blut versorgt wird (Schumacher und Schmidt, 1982). Durchblutungsstörungen am Foramen, als Folge von pathologischen auf den Zahn einwirkenden mechanischen Kräften, können zur Avitalität des Zahnes führen. Da bislang keine verlässlichen Verfahren zur Beurteilung der Vitalität der Zahnpulpa existieren wird in der Praxis anhand von Sensibilitätstests auf die Vitalität eines Zahnes geschlossen (Hellwig, 2009). Dabei werden die Nerven der Pulpa –insbesondere die A- δ Fasern– durch die Zahnhartsubstanz hindurch thermischen oder elektrischen Reizen ausgesetzt. Die Reizantwort wird vom Patienten subjektiv bewertet und dem Behandler mitgeteilt, soweit der Patient dazu in der Lage ist. Bewertung und Kommunikation einer Reizantwort sind insbesondere bei Kindern, älteren, behinderten, kranken oder unter Medikamenteneinfluss stehenden Patienten oft erschwert. Keinerlei diagnostische Möglichkeiten bieten diese Standardmethoden bei Patienten unter

Narkose oder in der Intensivmedizin. Da im Allgemeinen die Durchblutung eines Gewebes als verlässlicher Indikator für dessen Vitalität angesehen wird (Bergenholtz und Horsted-Bindslev, 2003; Grund und Raab, 1990), wäre die objektive Beurteilung der pulpalen Durchblutung ein hilfreiches Instrument, um u.a. Zahnverlusten vorbeugen zu können. Die bisher in Untersuchungen verwendeten Verfahren zur Detektion der Zahndurchblutung (Laser-Doppler, Infrarot-Thermographie, Photoplethysmographie) waren klinisch bislang nicht erfolgreich, was im Folgenden dargestellt werden soll.

- *Laser-Doppler (LDF)*

Die Nutzung des Doppler-Effektes mit Laserstrahlen zur Messung des pulpalen Blutflusses wurde erstmals von Gazelius et al. (1986) beschrieben. Raab (1988) konnte mit Hilfe der Vitalmikroskopie und der LDF Durchblutungsänderungen der Rattenpulpa quantitativ erfassen. Eigene Studien (Klingebiel, 2008; Pfeifer et al., 2006) deuten darauf hin, dass die Selektivität kommerzieller Geräte für den klinischen Einsatz möglicherweise nicht ausreichend ist, um die Zahnpulpa zweifelsfrei identifizieren zu können.

- *Infrarot-Thermographie*

Zur Bestimmung der Durchblutung eines Zahnes mittels Infrarot-Thermographie, wird die Temperatur an seiner Oberfläche mit einer Infrarot-Kamera gemessen. Zwischen der thermischen Leitfähigkeit eines nicht durchbluteten

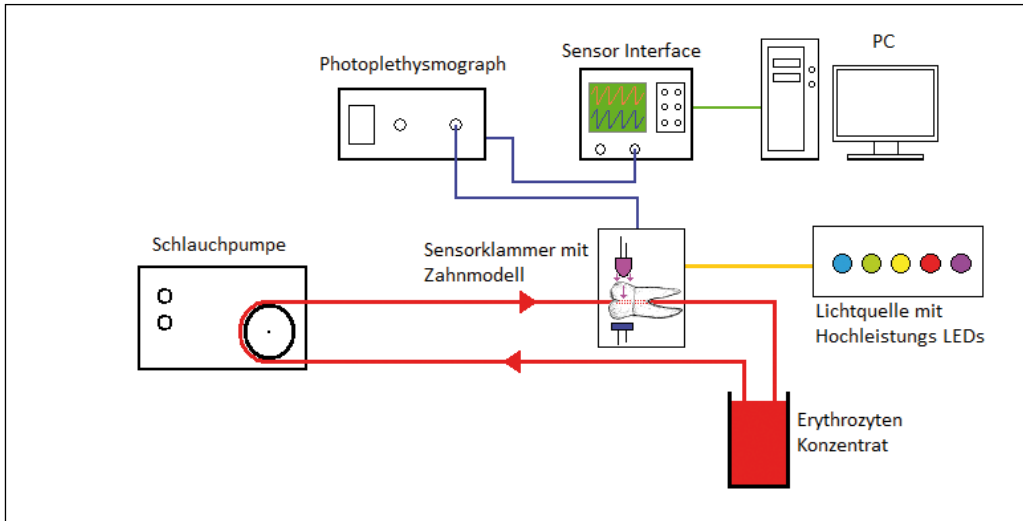


Abb.1: In vitro Versuchsaufbau zur Detektion der Zahndurchblutung. Humanes Erythrozyten-Konzentrat wird mittels pulsierender Schlauchpumpe durch das Zahnmodell gepumpt. Licht aus Hochleistungs LEDs wird in das Zahnmodell eingespeist und auf der gegenüberliegenden Seite über eine Messvorrichtung aufgefangen. Durch das pulsierende Erythrozyten-Konzentrat verursachte Schwankungen der Lichtintensität werden digital erfasst.

und eines durchbluteten Zahnes besteht ein geringer Unterschied. Es wurde versucht, vitale von devitalen menschlichen Zähnen anhand ihrer thermischen Erscheinung zu unterscheiden (Fanibunda, 1986; Pogrel et al., 1989). Es zeigte sich, dass sich vitale Zähne durchaus identifizieren lassen, jedoch ist das gesamte System sehr leicht durch exogene Faktoren wie Luftströmungen, Umgebungstemperatur oder die Gingiva beeinflussbar (Jafarzadeh et al., 2008).

- **Photoplethysmographie**

Ein mit Blut durchflossenes Organ unterliegt Volumenschwankungen. Die Photoplethysmographie als optisches Verfahren zur Messung von Volumenschwankungen ist weit verbreitet und wird in Form von Fingersensoren zur Messung des Pulses und des Sauerstoffsättigungsgrades angewandt. Die mit dem Puls verbundenen Druckschwankungen bewirken eine Ausdeh-

nung der Blutgefäße in der Systole, die zu einer Erhöhung der Lichtabsorption des eingestrahlteten roten und infraroten Lichtes durch das Hämoglobin führt. Diese Methode wurde auch zur experimentellen Messung der Pulpadurchblutung herangezogen. Sie befindet sich aber noch im Entwicklungsstadium (Ika-wa et al., 1994; Miwa et al., 2002). Umfassende Untersuchungen zur Eignung anderer Wellenlängen für die dentale Photoplethysmographie fehlen derzeit.

Ziel der vorliegenden Studie war es, auf Grundlage eines bereits etablierten *in vitro*-Zahnmodells und des daran angepassten Durchblutungs-Messgerätes (Niklas, 2010) die Eignung von fünf verschiedenen Wellenlängen für *in vitro*-Durchblutungsmessungen am Zahnmodell zu überprüfen. Die Nullhypothese war, dass im *in vitro*-Versuch die verwendete Wellenlänge keinen Einfluss auf die Signalqualität bei der Erfassung des Blutflusses hat.

Materialien und Methoden. Der experimentelle Aufbau ist in Abb.1 dargestellt. Zur Simulation des pulpalen Blutflusses, wurde humanes Erythrozyten-Konzentrat mittels einer pulsierenden Schlauchpumpe (Multifix SP Mini, Eigenbau, Pumpfrequenz: 1 Hz) durch ein starres, im Zahnmodell verlaufendes Kunststoffröhrchen (Durchmesser außen/ innen: 2.0/1.0 mm) gepumpt. Das Zahnmodell bestand aus einem in Kunststoff (Orthocryl, Dentaureum J.P. Winkelstroeter KG, Deutschland) gesockelten humanen Molaren. Dieser wurde mittig in pulpaaxialer Richtung durchbohrt und es wurde das o.g. Röhrchen hindurchgeführt (Abb.2 C). Das Zahnmodell wurde stets in feuchtem Zustand vermessen und zwischen den Versuchen in physiologischer Kochsalzlösung gelagert. Die optische Messvorrichtung bestand aus Hochleistungs LEDs (Golden Dragon, Osram, Deutschland, rot (625 nm/ 5,2 mW); infrarot (940 nm/ 11 mW), blau (470 nm/ 17,3 mW), gelb (590 nm/ 4,4 mW) und grün (528 nm/ 8,3 mW)) deren Licht über einen Lichtwellenleiter und eine individuell angefertigte Zahnklammer bukkal an das Zahnmodell angekoppelt wurde (Abb.2 B). Auf der dem Lichtwellenleiter gegenüberliegenden Seite wurde eine Photodiode (SFH229, Siemens, Deutschland) in die Zahnklammer integriert (Abb.2 A). Die Lichtintensität aller Dioden wurde mittels eines Leistungsmeßgerätes (Laser Mate Q, Coherent Auburn Group, USA) erfasst und bei ausgeschalteter Pumpe über die angelegte Versorgungsspannung so reguliert, dass ein an die Photodiode angeschlossenes Voltmessgerät eine konstante Hintergrundspannung von 3,9 mV anzeigte. Nach dem Einschalten der Schlauchpumpe wurde die Signalintensität (ΔU , Volt) mit einem individuell angefertigten Durchblutungsmessgerät erfasst (Hiller et al., 2008), verstärkt und über ein Sensor Interface (Pasco Scientific, Science workshop 500 Interface) auf einem Labor PC gespeichert.



Abb.2: A) Sensor in Sensorklammer (Photodiode), B) Lichtleiter in Sensorklammer, C) In vitro Zahnmodell.

Der Testparameter Signalintensität [$(\Delta U = |U_{\min}| + |U_{\max}|)$, Volt] wurde für jede zweite Signalamplitude berechnet. Alle Ergebnisse wurden mit SPSS (SPSS Statistics 19, IBM, Germany) analysiert und als Balkendiagramm dargestellt (Abb. 3). Fünf Stichproben einer experimentellen Gruppe wurden statistisch, non-parametrisch mittels Mann-Whitney-Test ausgewertet.

Ergebnisse. Die Ergebnisse für die *in vitro*-Durchblutungsmessungen am Zahnmodell, unter Verwendung eines starren Kunststoffröhrchens, sind für die fünf verwendeten Wellenlängen in Abb.3 dargestellt. Die größten *Signalintensitäten* konnten für rotes Licht mit der Wellenlänge 625 nm gemessen werden. Diese Werte unterschieden sich signifikant von denen, welche für die übrigen Wellenlängen aufgezeichnet

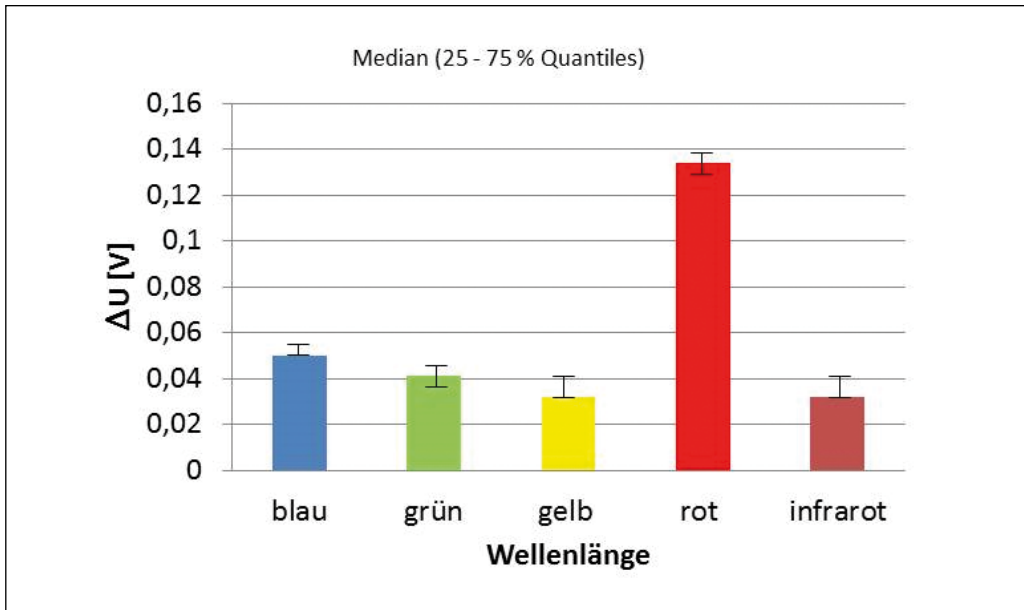


Abb.3: Signalintensitäten (ΔU , Volt) bei den in vitro Durchblutungsmessungen am Zahnmodell unter Verwendung fünf verschiedener Wellenlängen (blau (470 nm), grün (528 nm), gelb (590 nm), rot (625 nm) und infrarot (940 nm))

wurden. Das Licht der blauen LED lieferte die zweithöchste Signalintensität, dicht gefolgt von grünem Licht. Bei dem Vergleich zwischen gelbem und infrarotem Licht (IR) zeigte sich kein messbarer Unterschied.

Diskussion. Im direkten Vergleich mit den übrigen verwendeten Wellenlängen, lieferte rotes Licht mit einem ΔU von über 0,12V die signifikant höchsten Signale. Die ΔU Werte für infrarotes und gelbes Licht waren deutlich niedriger als bei grünem oder blauem Licht, jedoch blieben alle ΔU Werte deutlich unter 0,6V. Die verwendete Photodiode hat mit ca. 20% ihr Empfindlichkeitsminimum im Bereich von 400 nm und mit 100% ihr Maximum bei 850 nm. Dazwischen steigt die Empfindlichkeit nahezu linear an. Bei 950 nm sinkt die Empfindlichkeit erneut auf ca. 80%. Dennoch lieferte Licht mit einer Wellenlänge von 470 nm höhere Signale, als Licht mit 940 nm. Auch die sehr hohen

Werte für 625 nm können nicht mit einer selektiven Empfindlichkeit der Photodiode begründet werden. Die verschiedenen Wellenlängen wurden mit unterschiedlicher Lichtleistung in das *Zahnmodell* eingekoppelt. Wie bereits in einer vorherigen Publikation gezeigt werden konnte, ist die Lichttransmission durch Blut und Dentin stark wellenlängenabhängig (Hirmer et al., 2012). Um die bei den verschiedenen Wellenlängen durch die Blutmodulation erzeugten Signale vergleichen zu können, war es notwendig nicht das eingestrahlte Licht sondern das Licht, welches an der Photodiode eintraf, auf einen standardisierten Wert zu kalibrieren. Diese Hintergrundspannung diente als Nullpunkt und die um diesen Nullpunkt schwankenden Amplitudenhöhen bildeten die Signalintensität ΔU . Da Licht beim Durchstrahlen von Zahnhartsubstanz sowohl absorbiert, als auch gestreut wird und dies ebenfalls wellenlängenabhängig sein kann (Hirmer

et al., 2012), spielt auch die Ankoppelung der LED's an den Zahn eine entscheidende Rolle für die Messungen. Lichtleistungsverluste beim Ein- und Auskoppeln in Lichtleiter, als auch Verluste im Lichtleiter selbst sind allgemein bekannt. Insbesondere bei der Verwendung von LED's ist davon auszugehen, dass der im Vergleich zum Laser relativ ungerichtete Lichtstrahl nach dem passieren eines Lichtleiters noch um einige Größenordnungen stärker gestreut ist. Dies kann nur durch eine dem Lichtleiter nachgeschaltete Kollimierungsoptik vermieden werden. Im vorgestellten Versuch war dies aufgrund der begrenzten Platzverhältnisse nicht möglich. Ob das starre Kunststoffröhrchen einen Einfluss auf das gemessene Infrarotsignal hat, konnte nicht hinreichend geklärt werden und muss in weiteren Messungen überprüft werden.

Schlussfolgerung. Die *in vitro*-Untersuchungen zeigten, dass Licht der Wellenlänge 625 nm, im Vergleich zu Licht der Wellenlängen 940, 590, 528, 470, signifikant besser geeignet ist, um in einem starren Zahnmodell *pulsierendes Blut zu detektieren*, jedoch sind weitere Untersuchungen zu den physikalischen Hintergründen dieses Effektes notwendig.

Literatur

Bergenholtz G, Horsted-Bindslev P (2003). Textbook of Endodontology Blackwell Munksgaard, Copenhagen.

Fanibunda KB (1986). The feasibility of temperature measurement as a diagnostic procedure in human teeth. J Dent 14, 126-129.

Gazelius B, Olgart L, Edwall B, Edwall L (1986). Non-invasive recording of blood flow in human dental pulp. Endod Dent Traumatol 2, 219-221.

Grund P and Raab WH. (1990). Pulp toxicity of luting cements. Dtsch Zahnärztl Z 45 11, 736-739.

Hellwig E, Klimek J Attin T (2009). Einführung in die Zahnerhaltung. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.

Hiller K-A, Löffler S, Niklas A, Ermer C, Putzger J, Schmalz G (2008). In vitro pulse measurements in human teeth. J Dent Res 87. Spec Iss C.0082 (PEF), 2008 (Tagungsbeitrag).

Hirmer M, Danilov SN, Giglberger S, Putzger J, Niklas A, Jäger A, Hiller KA, Löffler S, Schmalz G, Redlich B, Schulz I, Monkman G, Ganichev SD (2012). Spectroscopic Study of Human Teeth and Blood from Visible to Terahertz Frequencies for Clinical Diagnosis of Dental Pulp Vitality. Int J Infrared Millimeter and Terahertz Waves 33, 366-375.

Ikawa M, Horiuchi H, Ikawa K (1994). Optical characteristics of human extracted teeth and the possible application of photoplethysmography to the human pulp. Arch Oral Biol 39, 821-827.

Jafarzadeh H, Udoye CI, Kinoshita J (2008). The application of tooth temperature measurement in endodontic diagnosis: a review. J Endod 34, 1435-1440.

Klingebiel R (2008). Entwicklung eines Modelles zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Parameter auf Blutflussmessungen in vitro. Med. Diss, Univ. Regensburg.

Miwa Z, Ikawa M, Iijima H, Saito M, Takagi Y (2002). Pulpal blood flow in vital and nonvital young permanent teeth measured by transmitted-light photoplethysmography. A pilot study. Pediatr Dent 24, 594-598.

Niklas A (2010). In vitro Blutflussmessungen am Zahn-Pulpamodell. Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften. Saarbrücken, 23-31.

Pfeifer S, Hiller K-A, Götzfried M, Schmalz G (2006). Dental Laser doppler measurements in human teeth - An Investigation of the Effect of Smoking on Dental Pulp Blood Flow. J Dent Eng 158, 13-16.

Pogrel MA, Yen CK, Taylor RC (1989). Studies in tooth crown temperature gradients with the use of infrared thermography. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 67, 583-587.

Raab W (1988). Untersuchungen zur neurogenen Entzündung der Zahnpulpa. Med Diss, Univ. Erlangen-Nürnberg.

Schumacher G, Schmidt H (1982). Anatomie und Biochemie der Zähne. 3. Aufl., VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin.

Autoren

Dr. med. dent. Andreas Niklas,
Dr. rer. nat. Piero Römer,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

Dr. rer. nat. Karl-Anton Hiller,
Andreas Jäger,
Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

Dipl. Phys. Jürgen Putzger,
Prof. Dr. rer. nat. Sergey Ganichev,
Christof Ermer,
Fakultät für Physik
Universität Regensburg
Universitäts Strasse 31
D-93040 Regensburg

Prof. Gareth Monkman, Ba (OU); Bsc;
Msc, PhD,
Irene Schultz,
Mechatronics Research Unit
Ostbayerische Technische Hochschule Regensburg
Prüfening Strasse 58, PF 120327
D-93025 Regensburg

Multiple Nichtanlagen der Zähne – Prothetische Versorgung von Patienten

Michael Behr, Jochen Fanghänel, Peter Proff

Einleitung. Von Nichtanlagen der *bleibenden Zähne* sind gemäß einer Meta-Analyse von Polder zwischen 1,5-3% der Bevölkerung in Nordeuropa betroffen (Polder et al., 2004). Die Unterschiede fallen regional aber unterschiedlich aus. In Ostbayern scheinen Nichtanlagen der Zähne zum Beispiel häufiger vorzukommen als in vergleichbaren Regionen (Behr et al., 2010). Als Ursachen werden *Gen-Mutationen* diskutiert (PAX9, MSX10) (Frazier-Bowers et al., 2002).

In den meisten Fällen sind ein oder nur zwei Zähne betroffen, wobei am häufigsten der obere seitliche Schneidezahn, sowie die zweiten Prämolaren im Ober- wie Unterkiefer nicht angelegt sind. Weniger als ein Prozent der Betroffenen fehlen dagegen mehr als zwei bleibende Zähne. Unter einer *Oligodontie* versteht man eine Nichtanlage von sechs oder mehr permanenten Zähnen. Von einer *Hypodontie* spricht man bei Nichtanlagen von weniger als 6 Zähnen (Polder et al., 2004). Oligodontien treten häufig in Kombination mit verschiedenen Syndromen auf, von denen die *Ektodermaldysplasie* die Bekannteste ist (Freire-Maia und Pinheiro, 1984). In der Datenbank des National Instituts of Health (NIH) werden mehr als 60 Syndrome aufgelistet, die mit Zahnunterzahl einhergehen (NIH, 2002).

Die prothetische Versorgung von Patienten im Wachstumsalter mit multiplen Nichtanlagen stellt an den Behandler einige Anforderungen. Idealerweise sollte eine Versorgung vor der Einschulung erfolgen. Es gilt als erwiesen, dass die orale Rehabili-

tation einen wesentlichen Einfluss auf das Kommunikationsverhalten, das Selbstwertgefühl und den Schulerfolg hat. Unter diesen Umständen sind auch implantologische Lösungen im Wachstumsalter neben konventionellen prothetischen Versorgungsmöglichkeiten zu diskutieren.

Selektive Hypodontie. Diese geringgradige Störung lässt sich kieferorthopädisch oder prothetisch zufriedenstellend lösen, da i.d.R. nur ein bis zwei Zähne betroffen sind. Entweder wird ein kieferorthopädischer Lückenschluss durchgeführt, oder es wird die Lücke zur späteren Aufnahme einer Brückenkonstruktion oder Implantatversorgung vorbereitet. Für die Zeit des Wachstums, in der der junge Patient noch nicht mit einem definitiven Zahnersatz versorgt werden kann, stehen folgende Lösungen zur Verfügung:

- Eingliederung einer klammerfixierten Interimsprothese.
- Eingliederung einer einflügeligen Klebebrücke.
- Eingliederung einer mitwachsenden dreigliedrigen Brücke.

Von den drei genannten Lösungen ist die Klebebrücke zu bevorzugen, da sie bezüglich Ästhetik und Tragekomfort der Prothese überlegen ist. Die klinische Bewährung derartiger Versorgungsmöglichkeiten ist durch die Literatur belegt (Behr et al., 1998).

Oligodontie. Viele Patienten mit Nichtanlagen zeigen auch bei den vorhandenen Zähnen abnorme Kronen- und Wurzelformen (Abb. 1). Die okklusale Belastungsfähigkeit des Parodontiums ist bei diesen

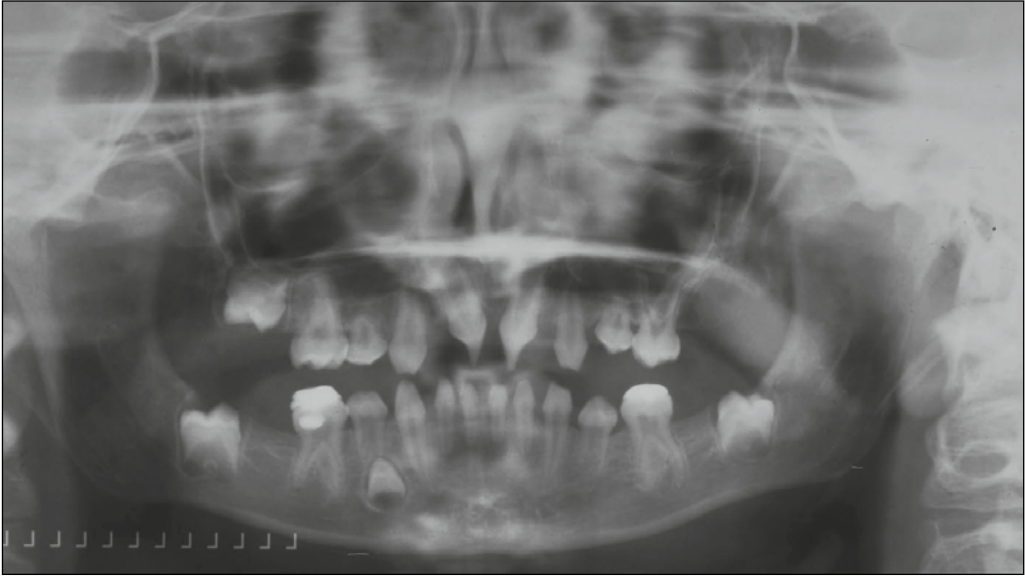


Abb. 1: Orthopantomogramm: Patient mit multiplen Nichtanlagen. Die Entscheidung Milchzahn oder bleibender Zahn ist oft schwer zu treffen. Auffallend sind die unterentwickelten Zahnwurzeln.

fehlentwickelten Zähnen erfahrungsgemäß reduziert. Die Eingliederung von fest-sitzendem Zahnersatz erfordert besondere Konstruktionen, die einerseits dem Kieferwachstum, andererseits, den anatomischen Besonderheiten wie Pulpagröße, Zahnform und Wurzelentwicklung Rechnung tragen.

Eine „mitwachsende“ Brücke ist in Abb. 2 dargestellt. Die Pfeilerzähne sind mit metallarmierten komposit-verblendeten Kronen versorgt. Im Zwischenglied ist ein Geschiebe untergebracht, durch dessen Auseinandergleiten die Wachstumsbewe-



Abb. 2: Gerüst einer „mitwachsenden“ Brücke mit ausgezogenem Geschiebe. Es fehlt noch die buccale Verblendung aus Komposit.

gungen des Kieferknochens ungehindert ermöglicht werden. Da das Platzangebot gering ist und bewegliche Elemente eingebaut werden müssen, ist immer wieder mit Reparaturen zu rechnen (Abb. 3).

Versorgung von Patienten mit ausgeprägter Anodontia partialis. Die Tatsache, dass das Kieferwachstum in unbezahnten Kiefern praktisch nicht stattfindet (Enlow, 1968; Björk, 1977), eröffnet die Möglichkeit, in wenigen Ausnahmefällen Implantate zu nutzen (Bergendahl, 2001; Cronin und Oesterle, 1998). Im wachsenden Kiefer ist die Eingliederung von Implantaten eigentlich kontraindiziert. Wird dennoch implantiert, wächst der Knochen rund um das Implantat weiter. Das Implantat bleibt ortsständig zurück.

Die Implantate bieten dem Behandler einige Vorteile. Es lassen sich ortstabile Verankerungen für orthodontische Zahnbewegungen etablieren und festsitzende prothetische Versorgung eingliedern. In der Oberkieferregion ist normalerweise



Abb. 3: Provisorische Versorgung eines Patienten mit „mitwachsenden OK-Brücken 13-11 und 23-21“ sowie provisorischen Kompositkronen in der UK-Front. Zustand fünf Jahre nach Eingliederung. Deutlich ist der Spalt zwischen 13/12, 23/22 sowie zwischen den UK-Frontzahnkronen zu erkennen.

bei Mädchen bis zum 15. und bei Jungen bis mindestens zum 17. Lebensjahr mit einem erheblichen vertikalen und transversalen Wachstum zu rechnen. Ist aber kein Zahnkeim im Kieferabschnitt angelegt, kann auch im jugendlichen Gebiss ein Implantat gesetzt werden. Knochenwachstum findet in dieser Region nicht statt. Diese Fälle sollten aber die *Ausnahmen* bleiben und auf Fälle beschränkt bleiben, in denen z.B. nur extrem wenige Zähne angelegt sind, so dass eine konventionelle Versorgung nicht eingegliedert werden kann (Cronin und Oesterle, 1998).

Die klinische Erfahrung bei der Versorgung von Patienten mit multiplen Nichtanlagen der Zähne zeigt, dass permanente, aber in Krone und Wurzelform fehlgebildete Zähne unter okklusaler Belastung nach einigen Jahren versagen können. Es ist daher sinnvoll, eine *prothetische Planung* zu verfolgen, die langfristig den Verlust derartiger Zähne berücksichtigt.

Herausnehmbarer Zahnersatz, welcher mit Doppelkronen (Teleskop- oder Konuskronen) fixiert wird, trägt dem potentiellen Zahnverlust Rechnung, da diese

Konstruktionen relativ einfach erweitert werden können (Abb. 4a, 4b). Der Vorteil der Konstruktion liegt darin, dass ein Verlust von einem der ohnehin prognostisch unsicheren eigenen Zähne oder eines Implantates ohne großen prothetischen Aufwand kompensiert werden können. Langfristig ist die *Doppelkronenprothese* daher für die Patientin auch wirtschaftlich eine gute Lösung. Doppelkronensysteme stellen bei Patienten mit multiplen Nichtanlagen ein wertvolles Hilfsmittel dar. Die jungen Patienten haben meist einen langen Leidensweg hinter sich und verstehen daher rasch die Vorteile der erweiterungsfähigen Doppelkronensysteme für sich zu nutzen. *Psychische Probleme*, einen herausnehmbaren Zahnersatz zu tragen, haben diese Patienten nicht. Sie haben eher Angst wieder „zahnlos“ zu werden.

Literatur

Behr M, Leibrock A, Stich W, Rammelsberg P, Rosentritt M, Handel G (1998). Adhesive-fixed partial dentures in anterior and posterior areas. Results of an on-go-



Abb. 4a: Teleskopkronen teils implantat- teils zahngestützt.



Abb. 4b: Teleskopgestützte abnehmbare Brücke im Unterkiefer.

ing prospective study begun in 1985. Clin Oral Invest 2, 31-35.

Behr M, Proff P, Leitzmann M, Pretzel M, Handel G, Schmalz G, Driemel O, Reichert TE, Koller M. (2010). Survey of congenitally missing teeth in orthodontic patients in Eastern Bavaria. Eur J Orthodont 21, 1-5.

Bergendahl B (2001). Prosthetic habilitation of a young patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia and oligodontia: A case report of 20 years of treatment. Int J Prosthodontics 14, 471-479.

Björk A (1977). Growth of the maxilla in three dimensions as revealed radiographically by implant method. Br J Orthod 4, 53-64.

Cronin RJ, Oesterle LJ (1998). Implant use in growing patients. Treatment planning concerns. Dent Clin North Am 42, 1-34.

Enlow DH (1968). The Human Face. Harper & Row, New York.

Frazier-Bowers SA, Guo DC, Cavender A, Xue L, Evans B, King T, Milewicz D, D'Souza RN (2002). A novel mutation human *PAX9* causes molar oligodontia. J Dent Res 81, 129-133.

Freire-Maia N, Pinheiro M (1984). Ectodermal Dysplasias: a Clinical and Genetic Study. Alan R Liss, New York.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM&cmd=search&term=hypodontia%20and%20syndrome>.

Polder BJ, Van 't Hof MA, Van der Linden FP, Kuipers-Jagtman AM (2004). A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. Community Dentistry and Oral Epidemiology 32, 217-226.

Autoren

Prof. Dr. med. dent. Michael Behr,
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Jochen Fanghänel,
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Proff,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

Variationen in der Zahnanzahl – Verbreitungsgrad in Gambia, Afrika

Thomas Lietz, Sebastian Baumgärtl, Friedhelm Heinemann, Gudrun Stoya

Einleitung. Die erstmals in Gambia erhobenen epidemiologischen Daten zu Variationen der Zahnanzahl wurden im Rahmen eines *zahnmedizinischen Hilfsprojekts* in ländlichen und urbanen Gebieten der Republik Gambia gewonnen. In diesem kleinen westafrikanischen Land gibt es, insbesondere auf dem Land, keine zahnmedizinische Betreuung. Ziel des Hilfsprojekts war es, kurz und mittelfristig diese Not zu lindern und durch die Ausbildung und Implementierung von *Community Oral Health Workern* eine zahnmedizinische Basisversorgung für die Landbevölkerung zu etablieren. Das Hilfsprojekt in Gambia (A.R.T.¹ Projekt) ist 1995 aus einer Initiative von Studenten der Universität Witten/Herdecke (UWH) entstanden.

Einsatzort in den ersten Jahren war das Jahaly Health Center, 270 km von der Hauptstadt Banjul entfernt. Das Dorf verfügte damals über keine Stromversorgung. Das Health Center hatte eine minimale Stromversorgung über eine Solaranlage. Anfangs fand die Behandlung unter freiem Himmel statt. Später standen eigene Räume mit einem Stuhl zur Verfügung. Es gab ein Röntgengerät. Nach 1998 kamen noch weitere Einsatzorte hinzu.

Neben der Behandlung von *Schmerzpatienten* (1.568 Personen) führten wir auch epidemiologische *Feldstudien* (2.573 Personen) durch. Diese Untersuchungen fanden unter freiem Himmel statt. Bis auf einige Ausnahmen war kein Gambianer jemals in zahnmedizinischer Behandlung gewesen.

Material und Methode. Alle 4.141 Patienten (1,5 – 90 Jahre alt) wurden nach der gleichen Methodik, in Anlehnung an die *Empfehlungen der WHO* von kalibrierem Personal mit Spiegel und Sonde klinisch untersucht (WHO, 1997). In der Regel stand nur Tageslicht zur Verfügung. Erfasst wurden auf standardisierten Behandlungskarten die Anzahl und Art der vorhandenen Zähne, kariöse und nicht-kariöse Destruktionen der Zahnhartsubstanzen, der Durchbruch von Zähnen, Lockerungen. Registriert wurden auch Variationen in der Zahnanzahl sowie andere Auffälligkeiten, z.B. persistierende Milchzähne. Die Auswertung erfolgte mit Excel Tabellen.

Ergebnisse und Diskussion. Zur Prävalenz von Karies und Parodontalerkrankungen gab es vor unseren Studien nur zwei andere Untersuchungen (Adegbembo et al., 2000a; 2000b; Carrol, 1964), mit deutlich geringeren Fallzahlen. In beiden Arbeiten gibt es keine Hinweise auf Variationen in der Zahnanzahl. Insofern ist unser Datenmaterial ein Novum.

Hyperdontie. Bei 19 Patienten (♂ 12, ♀ 7) stellten wir eine Hyperdontie fest. Die Prävalenz beträgt 0,45 %. Insgesamt gab es 33 überzählige Zähne (32 permanente Zähne und ein Milchzahn). Davon waren 31 Zähne Doppelanlagen und nur 2 Zusatzanlagen im retromolaren Bereich des Oberkiefers. Eine Übersicht über die überzähligen Zähne und ihre Verteilung sind in Abb. 1 und Tab. 1 dargestellt. Mehr als 2 doppelte Zähne sind eher die Ausnahme (Peker et al., 2009; Rajab und Hamdan,

¹ A.R.T. = Atraumatic Restorative Technique

auch die vorliegenden Angaben aus der Literatur.

Hypodontie. Bei 15 Patienten (♂ 12, ♀ 3) stellten wir eine Hypodontie fest. Dies entspricht einer Prävalenz von 0,36 %. Insgesamt gab es 18 nichtangelegte Zähne (15 permanente und 3 Milchzähne). Die Anzahl der Nichtanlage pro Individuum und deren Verteilung sind in Tab. 1 und Abb. 5 dargestellt. Es gab keine Fälle von Oligodontie oder Anodontie.

Im internationalen Vergleich liegt die Prävalenz der Hypodontie in Gambia mit 0,36% am niedrigsten. Die Angaben in der Literatur bewegen sich zwischen 2,6 % (Salama und Abdel-Megid, 1994) und 14,69% (Gabris et al., 2006). In Übereinstimmung mit dem Schrifttum kommt auch bei den Gambianern die *Nichtanlage* des OK 2er am häufigsten vor, gefolgt von UK 5ern.

Im Gegensatz zur Literatur überwiegt in Gambia der Anteil von Männern mit nichtangelegten Zähnen deutlich. Lediglich bei einer Population in Kenia (Ng'ang'a und Ng'ang'a, 2001) sind ebenfalls mehr Männer als Frauen betroffen. Hinsichtlich der Verteilung zwischen Ober- und Unterkiefer ist bei den internationalen Untersuchungen kein einheitliches Bild erkennbar.

Die Nichtanlage von oberen Eckzähnen, unteren Schneidezähnen und Milchzähnen ist eher selten. Ob es sich bei den Patienten in Gambia um eine Nichtanlage oder impaktierte Zähne handelte, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Ausgehend vom intraoralen Befund ist zu vermuten, dass diese Zähne nicht durch Karies verloren gegangen sind.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei den Probanden in Gambia, die das A.R.T. Projekt unterstützt haben. Dies gilt insbesondere für die Mitarbeiter des Jahaly Health Centers und der deutschen Hilfsorganisation



Abb. 2: Doppelanlage aller OK 2er.



Abb. 3: Doppelanlage aller OK 2er.



Abb. 4: Doppelanlage aller OK/UK 5er.

„Project Aid the Third World“. Wir bedanken uns bei allen Studenten der UWH, die von 1995 bis 2002 engagiert in Gambia arbeiteten. Das A.R.T. Projekt wurde vom Hilfswerk Deutscher Zahnärzte, 3M Espe, Voco und Dentaforum unterstützt.

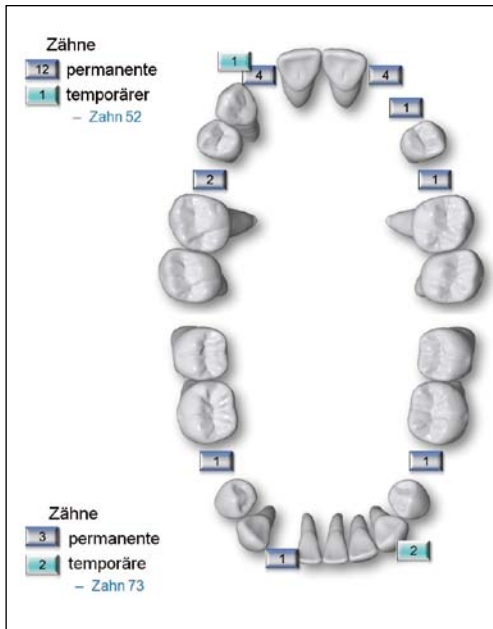


Abb. 5: Verteilung der nicht angelegten Zähne.

Literatur

- Adegbembo AO, Adeyinka A, George MO, Aihveba N, Danfillo IS, Thorpe SJ, Enwonwu CO (2000a). National pathfinder survey of dental caries prevalence and treatment needs in The Gambia. *SADJ* 55, 77 - 81.
- Adegbembo AO, Adeyinka A, George MO, Aihveba N, Danfillo IS, Thorpe SJ, Enwonwu CO (2000b). National pathfinder survey of periodontal status and treatment needs in The Gambia. *SADJ* 55, 151 - 157.
- Alberti G, Mondani PM, Parodi V (2006). Eruption of supernumerary permanent teeth in a sample of urban primary school population in Genoa, Italy. *Eur J Paediatr Dent* 7, 89-92.
- Backman B, Wahlin YB (2001). Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children. *Int J Paediatr Dent* 11, 11-17.
- Carrol ROW (1964). *Dental health and The Gambia*. Queen's College, Dentistry, Dundee.
- Ferres-Padro E, Prats-Armengol J, Ferres-Amat E (2009). A descriptive study of 113 unerupted supernumerary teeth in 79 pediatric patients in Barcelona. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14, E146-152.
- Gabris K, Fabian G, Kaan M, Rozsa N, Tarjan I (2006). Prevalence of hypodontia and hyperdontia in paedodontic and orthodontic patients in Budapest. *Community Dent Health* 23, 80-82.
- Gupta SK, Saxena P, Jain S, Jain D (2011). Prevalence and distribution of selected developmental dental anomalies in an Indian population. *J Oral Sci* 53, 231-238.
- Ng'ang'a RN, Ng'ang'a PM (2001). Hypodontia of permanent teeth in a Kenyan population. *East Afr Med J* 78, 200-203.
- Peker I, Kaya E, Darendeliler-Yaman S (2009). Clinic and radiographical evaluation of non-syndromic hypodontia and hyperdontia in permanent dentition. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14, e393-397.
- Rajab LD, Hamdan MA (2002). Supernumerary teeth: review of the literature and a survey of 152 cases. *Int J Paediatr Dent* 12, 244-254.
- Salama FS, Abdel-Megid FY (1994) Hypodontia of primary and permanent teeth in a sample of Saudi children. *Egyptian Dent J* 40, 625-632.
- Schmuckli R, Lipowsky C, Peltomaki T (2010). Prevalence and morphology of supernumerary teeth in the population of a Swiss community. Short communication. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 120, 987-993.

Sivapathasundharam B, Einstein A (2007). Non-syndromic multiple supernumerary teeth: report of a case with 14 supplemental teeth. *Indian J Dent Res* 18, 144.

Turner W (1900). An Australian Skull with Three Supernumerary Upper Molar Teeth. *J Anat Physiol* 34, 273-274.

WHO (1997). Oral Health Surveys: Basic Methods. 4th ed. WHO, Geneva.

Yague-Garcia J, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C (2009). Multiple supernumerary teeth not associated with complex syndromes: a retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14, E331-336.

Yusof WZ (1990). Non-syndrome multiple supernumerary teeth: literature review. *J Can Dent Assoc* 56, 147-149.

Autoren

Dr. Thomas Lietz,
Weinbrennerstrasse 39
D-75245 Neulingen

Dr. med. Sebastian Baumgärtl,
Department of Orthodontics
Case Western Reserve University
10900 Euclid Avenue
Cleveland, Ohio, USA 44106-7116

PD Dr. med. dent. Friedhelm Heinemann,
Zentrum für Zahn-, Mund-, und Kiefer-
krankheiten
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik, Al-
terszahnheilkunde und Werkstoffkunde
Universitätsmedizin Greifswald
Rotgerber Strasse 6
D-17475 Greifswald

Dr. rer. nat. Gudrun Stoya,
Institut für Anatomie I
Universitätsklinikum Jena
Teichgraben 7
D-07743 Jena

Maxillo-nasale Hypoplasie (*Binder Syndrom, Binder Phenotyp*) – Multikausalität, Prävention und Therapie

J. Camilo Roldán, Hendrik Terheyden

Ätiologie und Klinik der Erkrankung. Binder (1962) beschrieb die maxillo-nasale Dysostose als einen arhinoiden Fehlbildungskomplex. Er postulierte einen Fehler des Vorderkopforganisators. Die *maxillo-nasale Hypoplasie* sei eine geringgradige Form der Holoprosenzephalie. Diese Hypothese wurde von anderen Autoren nicht bestätigt, aber die Entität, durch den pathognomonischen Phenotyp der naso-maxillären Hypoplasie, ist in der Literatur als *Binder Syndrom* eingegangen. Neben der naso-maxillären Hypoplasie wurden über die letzten Jahrzehnte assoziierte skelettale Anomalien beschrieben (Maroteaux et al., 1968; Romhányi et al., 1978), die in jüngster Zeit im Stoffwechsel des Vitamin K eine teilweise Erklärung finden (Howe et al., 1992). 1980 berichteten Delaire (Nantes) und Tessier (Paris) über die *Beteiligung der Wirbelsäule* beim Binder Syndrom, das „*Syndrome Naso-Maxillo-Vertebral*“ [französisch] genannt wurde. Diese wichtige Bezeichnung, die die skelettale Beteiligung beim Binder Syndrom erwähnt, ist nicht in die englische Literatur eingegangen, weil in der Übersetzung des Originalartikels für das Journal *Head & Neck Surgery*, aus dem gleichen Jahr, lediglich über „*Maxillo-Nasal Dysostosis*“ berichtet und die vertebrale Beteiligung nicht erwähnt wurde. Howe et al. (1992) erklärten die Physiopathogenese des Binder Syndroms als eine teratogene Fehlbildung auf die Wirkung von *Warfarin* während der Embryogenese an einem Rattenmodell. *Warfarin* (Cumarinderivat), ein kompetitiver Inhibitor von *Vitamin K-Epoxy-Reduktase* blockiert die Carboxilation des *Matrix gla*

Protein im *Septum nasale*. Die Unterregulierung von *Matrix gla Protein* führte zu einer frühzeitigen Mineralisation des Nasenseptums und damit zu einer Hemmung der sagittalen Entwicklung des *naso-maxillären Komplexes*. Der teratogene Effekt von *Warfarin* auf das Skelett wurde von Price et al. (1982) am Rattenmodell beschrieben. Aufgrund des Vitamin K-Mangels und konsequenter fehlender Carboxylation von *Bone gla Protein*, kam es zu einem frühzeitigen Verschluss der Epiphysenfuge. Dieses Syndrom, das als *Warfarin-Syndrom* bezeichnet wird, zeigt ebenfalls die typische naso-maxilläre Hypoplasie von Binder. Howe et al. (1997) berichteten über die Assoziation von *Wirbelsäulenanomalien* mit Verkalkungen des Nasenseptums und die Produktion der Binder Fascie bei einem Kind, das während der Schwangerschaft *Warfarin* exponiert wurde. Der Vitamin K-Mangel entsteht außer durch die medikamentöse Wirkung, auch durch intestinale Absorptionsstörung. Jaillet et al. (2005) berichtete über ein Mädchen mit einem Binder Syndrom (naso-maxilläre Hypoplasie) mit einer distalen Verkürzung der Phalangen. Das Mädchen wurde während der Schwangerschaft einem Vitamin K-Mangel exponiert; die Vitamin K Absorptionsstörung wurde durch Gallenblasenentzündung der Mutter hervorgerufen.

Das *Matrix gla Protein*, das durch Vitamin K Carboxylation aktiviert wird, spielt eine entscheidende Rolle bei der Hemmung der *Mineralisation* des Knorpels. Das *Keutel Syndrom* wird autosomal-rezessiv vererbt, es liegt dabei eine Mutation des MGP-

Gens (*Matrix gla Protein*) vor. So entstehen bei diesem Syndrom multiple ektope Mineralisierungen im Knorpel wie in den Bronchien, der Ohrmuschel aber auch im Nasenseptum (Munroe et al., 1999). Die Beteiligung des Nasenseptums führt zu einer naso-maxillären Hypoplasie.

Keple-Neroui et al. (2010) berichteten über 8 Fälle mit einer naso-maxillären Hypoplasie mit unterschiedlichen Ursachen, die unter dem Dach *Binder Phenotyp* geführt wurden. Der Terminus *Binder Syndrom* ist aufgrund neuer Erkenntnisse nur auf die naso-maxilläre Hypoplasie zu führen. Der Begriff *Binder Phenotyp* ist zu bevorzugen, er umfasst die Multikausalität und die unterschiedliche skelettale Beteiligung.

Therapie. Die Therapieoptionen der naso-maxillären Hypoplasie wurden von Munro et al. (1979) kommentiert und gelten heute immer noch: Kieferorthopädie, Augmentation der Maxilla, Le Fort I und II-Osteotomie sowie augmentative Rhinoplastik. Converse (1973), Henderson und Jackson (1973), Munro et al. (1979), Jackson et al. (1981) und Wolfe (1994) propagierten die Le Fort-Osteotomien zur Korrektur der naso-maxillären Hypoplasie. Nach Einführung der Distraktionsosteogenese in den 90er Jahren wurde die Distraktion in der Le Fort I-Ebene (Lippen-Kiefer-Gaumenspalten) und die Le Fort-III Ebene (M. Crouzon, Apert- und Pfeiffer Syndrom) als sicheres Verfahren etabliert. Es fällt auf, dass bisher in der Literatur die Distraktionsosteogenese zur Therapie der naso-maxillären Hypoplasie nicht beschrieben wurde. Die Augmentation des Mittelgesichtes mit autologem Knochen und die Augmentation der Nase mit Rippenknorpel und Rippenknochen wird immer noch propagiert (Guereschi et al., 2011, Chummun et al., 2012).

Die Autoren bevorzugten die *skelettale Vorverlagerung* vor der *Augmentation*. Es ist zu



Abb. 1: Zehnjähriges Mädchen mit einer naso-maxillären Hypoplasie (Binder Phenotyp).

bedenken, dass bei der naso-maxillären Hypoplasie, nur durch die Vorverlagerung des Gesichtsschädels, der Nasen-Rachenraum erweitert wird. Über den positiven Effekt auf die Atmung nach Distraktion in der Le Fort III-Ebene wurde berichtet (Roldán et al., 2011). Eigene Untersuchungen zur skelettalen Verankerung am *Os nasale* nach Le Fort III-Osteotomie und Distraktion zeigen die Versatilität der Vektorkontrolle über das Rotationszentrums der Maxilla (Roldán et al., 2011). Im Jahre 2000 operierten die Autoren ein 10 jähriges Mädchen mit einem *Binder Phenotyp*. Neben der naso-maxillären Hypoplasie lag eine sensorielle Schwerhörigkeit vor (Abb. 1). Anamnestisch lag keine teratogene Exposition vor.

Der Operationsplan am sterolithographischen Modell zeigt die Le Fort III-Ebene (Abb. 2). Nach der Le Fort III-Osteotomie erfolgte eine pyramidale Osteotomie (paranasal beidseits). Im Anschluss erfolgte eine Le Fort I-Osteotomie. Der laterale Orbitarand wurde nach Interposition mit Kalottentransplantaten vorverlagert und mit Miniplattenosteosynthese fixiert. Anschließend wurde die Le Fort I-Ebene an der *Crista zygomatico-alveolaris* mit Osteosyntheseplatten fixiert. Zu diesem Zeitpunkt war die Okklusion in der ursprünglichen Situation gesichert. Es blieb ein



Abb. 2: Stereolithographie (links) zeigt geplante Osteotomien in der Le Fort III-Ebene, Paranasal (Pyramidale Osteotomie) und Le Fort I- Osteotomie unter Einbeziehung der rudimentären Spina nasalis anterior. Die Kephalmetrie zeigt eine naso-maxilläre Hypoplasie.

mobiles naso-maxilläres Segment, das an der Spina nasalis anterior, am infraorbitalen Rand beidseits und am Nasenrücken unterhalb der Osteotomie mit Draht zur Distraction fixiert wurde. Es erfolgte die *Distraction* über einen RED-Distraktor (Rigid External Distractor, KLS-Martin, Tuttlingen, Deutschland) beginnend am 5. postoperativen Tag (Abb. 3). Ein Jahr postoperativ erfolgte eine offene *Rhinoplastik*. Rippenknorpel diente zur Konturierung des Nasenrückens aber nicht als augmentatives Material.

Prophylaktische Maßnahmen. Die naso-maxilläre Hypoplasie mit begleitender skelettalen Erscheinung ist zum großen Teil durch Gabe von *Vitamin K* während der Schwangerschaft zu vermeiden. Antagonisten von Vitamin K wie Cumarinpräparate, unter vielen anderen Medikamenten, sind während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die funktionelle Therapie fordert die *Vorverlagerung des Gesichtsschädels*. Die Distaktionsosteogenese er-

laubt eine uneingeschränkte graduelle Vorverlagerung des Gesichtsschädels mit konsequenter Kallusbildung sowie eine endonasale Expansion und gleichzeitige Hautexpansion. Es erfolgt im Anschluss eine ästhetische Rhinoplastik statt einer augmentativen Rhinoplastik.

Literatur

Binder KH (1962). Dysostosis maxillo-nasalis: ein arkinencephaler Missbildungskomplex. Dtsch Zahnärztl Z 17, 438-444.

Chummun S, McLean NR, Nugent M, Anderson PJ, David DJ (2012). Binder syndrome. J Craniofac Surg 23, 986-990.

Converse JM, Horowitz SL, Valauri AJ, Montandon D (1970). The treatment of nasomaxillary hypoplasia. A new pyramidal naso-orbital maxillary osteotomy. Plast Reconstr Surg 45, 527-535.

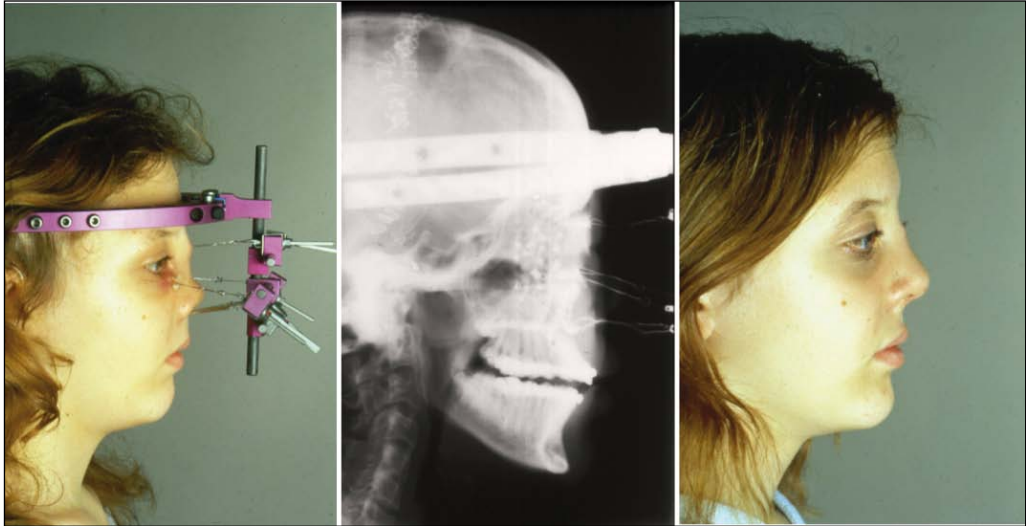


Abb. 3: Distraction des naso-maxillären Segmentes mit skelettaler Verankerung am Nasenrücken, infra-orbital beidseits und an der Spina nasalis anterior (links, mitte). Postoperatives Ergebnis nach Distraction (rechts).

Delaire J, Tessier P, Tulasne JF, Resche F (1980). Clinical and radiologic aspects of maxillonasal dysostosis (Binder syndrome). *Head Neck Surg* 3, 105-122.

Guereschi P, Boudana D, Wolber A, Pellier P (2011). Maxillonasal osteochondral complex repair in maxillonasal dysplasia. *J Craniofac Surg* 22, 2375-2381.

Henderson D, Jackson IT (1973). Naso-maxillary hypoplasia- the Le Fort II osteotomy. *Br J Oral Surg* 11, 77-93.

Howe AM, Webster WS (1992). The warfarin embryopathy: a rat model showing maxillonasal hypoplasia and other skeletal disturbances. *Teratology* 46, 379-390.

Howe AM, Lipson AH, de Silva M, Ouvrier R, Webster WS (1997). Severe cervical dysplasia and nasal cartilage calcification following prenatal warfarin exposure. *Am J Med Genet* 71, 391-396.

Jaillet J, Robert-Gnansia E, Till M, Vinciguerra C, Edery P (2005). Biliary lithiasis in early pregnancy and abnormal development of facial and distal limb bones (Binder syndrome): a possible role for vitamin K deficiency. *Birth Defects Res. A. Clin Mol Teratol* 73, 188-193.

Keppler-Noreuil KM, Wenzel TJ (2010). Binder phenotype: associated findings and etiologic mechanisms. *J Craniofac Surg* 21, 1339-1345.

Maroteaux P, Malamut G (1968). L'acro-dysostosis. *Presse Med* 76, 2189-2192.

Munro IR, Sinclair WJ, Rudd NL (1979). Maxillonasal dysplasia (Binder's syndrome). *Plast Reconstr Surg* 63, 657-663.

Munroe PB, Olgunturk RO, Fryns JP, Van Maldergem L, Ziereisen F, Yuksel B, Gardiner RM, Chung E (1999). Mutations in the gene encoding the human matrix Gla protein cause Keutel syndrome. *Nat Genet* 21, 142-144.

Price PA, Williamson MK, Haba T, Dell RB, Jee WS (1982). Excessive mineralization with growth plate closure in rats on chronic warfarin treatment. Proc Natl Acad Sci USA 79, 7734-7738.

Roldán JC, Moralis A, Dendorfer S, Witte J, Reicheneder C (2011). Controlled central advancement of the midface after Le Fort III osteotomy by a 3-point skeletal anchorage. J Craniofac Surg 22, 2384-2386.

Romhányi I, Kelemen J (1978). Ein Fall von Binder Syndrom (Dysostosis maxillo-nasalis) vergesellschaftet mit Minderwuchs und Fibula Regelwidrigkeit. Dtsch Zahnärztl Z 33, 673-676.

Jackson IT, Moos KF, Sharpe DT (1981). Total surgical management of Binder's syndrome. Ann Plast Surg 7, 25-34.

Wolfe SA (1994). Lengthening the nose: a lesson from craniofacial surgery applied to posttraumatic and congenital deformities. Plast Reconstr Surg 94, 78-87.

Autoren

PD Dr. med. Dr. med. dent. J. Camilo Roldán,
Abteilung für Plastische Kindergesichtschirurgie und Gesichtsfehlbildungschirurgie
Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift
Liliencronstrasse 130
D-22149 Hamburg

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Hendrick Terheyden,
Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie
Rotes Kreuz Krankenhaus Kassel
Hansteinstrasse 29
D-34121 Kassel

Bewegungsstruktur der Mandibula und morphologische Anordnung (Norm-Teratologie)

D. Kubein-Meesenburg, S. Weber, C. Hansen, S. Fricke-Zech, R. Sadat-Khonsari, H. Nägerl, D. Ihlow, N. Gersdorff

Einleitung. Drei biomechanische Funktionszustände der Mandibula sind ableitbar aus Anatomie und Physiologie der skelettalen Strukturen, des neuromuskulären Systems und der Kiefergelenke. Kieferorthopädische Therapien z.B. greifen in der Regel in Richtung Physiologie aber auch in Richtung Pathologie und Pathophysiologie in dieses System ein.

Um die Funktionsstadien der Mandibulabewegungen (1. Funktionszustand: kraniale Grenzfunktion, 2. Funktionszustand: freie Mandibulabewegungen, 3. Funktionszustand: Bolusfunktion) zu verstehen, müssen wir zuerst die Fundamentalprinzipien der Gelenke betrachten, denn alle unsere Gelenke arbeiten nach denselben biomechanischen Grundprinzipien. Dieses gilt damit auch für das Kiefergelenk, aber auch für jeden einzelnen Kontakt unserer Zähne (Kubein-Meesenburg und Nägerl 1990). Aus den Funktionszuständen der Mandibula können dann Bewegungszustände gewählt werden, die sich mathematisch analysieren lassen.

Gelenke oder Teile von ihnen übernehmen mehrere Aufgaben: Relative Bewegungen der Gliedmaßen, die angrenzenden Skeletteile stabil miteinander verbinden, Kraftübertragung und Übertragung von Momenten, Schmierung und Ernährung des Gelenkknorpels und im Besonderen die sensorische Detektion der Gelenkposition (Fanghänel et al. 2003, Kubein-Meesenburg et al. 2007a). Nur wegen der Inkongruenz aller Artikulationsflächen und

durch die Zirkulation der *Synovialflüssigkeit* ist es möglich (Kubein-Meesenburg et al., 2012), die Oberflächen der Gelenke zu benutzen, sie mit Flüssigkeit zu benetzen und zu ernähren. Die bewegte Gliedmaße kann gleichzeitig um die beiden durch die inkongruente Morphologie der kontaktierenden Flächen definierten Drehachsen bewegt werden. Beide Rotationen summieren sich im Resultat auf zur Drehung um eine *momentane Rotationsachse* (Instantaneous Rotational Axis: IRA). Diese liegt immer auf der Verbindungslinie, die durch die beiden Zentren der Krümmuren definiert ist. Die Lage der IRA auf dieser Linie wird durch das Verhältnis der Rotationsgeschwindigkeiten der Drehungen um

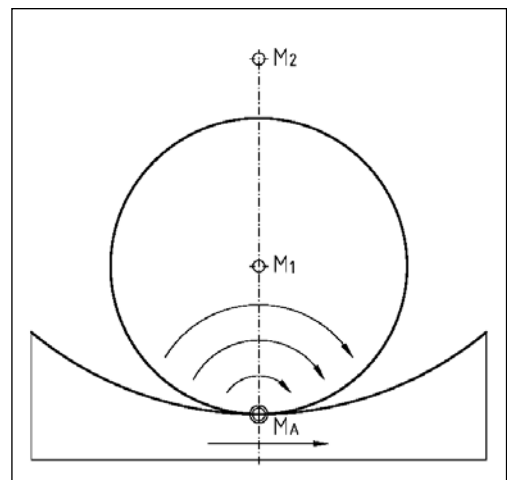


Abb. 1: Rollen inkongruenter Gelenke. Die Momentanachse liegt im Kontaktpunkt, bedingt durch ein abgestimmtes Drehverhältnis von M_1 und M_2 (Abb. aus L. Meesenburg 2008).

diese Achsen bestimmt. Unter Kondition, dass die IRA im Kontaktpunkt der Okklusionsfläche liegt, rollt das Gelenk (Abb. 1). Die Gleitreibung im Gelenk wird durch die kleinere Rollfraktion ersetzt, und Lubrikation ist unter Krafttransfer nicht erforderlich.

Im Gegensatz zu den große Last tragenden Gelenken - wie Knie, Hüfte und Schulter, die bei Krafttransfer rollen können - gibt es im Kiefergelenk keine Funktionsbedingungen, die ein Rollen möglich machen können, da die IRA nicht ins Kiefergelenk eingesteuert wird und auch der Diskus jedes Rollen verhindert. Folglich ist das Kiefergelenk für Lastübertragung in Bewegung nur bedingt ausgelegt oder auch gar nicht geeignet.

Das heißt: Das Kiefergelenk ist ein ganz besonderes Gelenk, dass der Mandibula erlaubt *im Raum zu schweben*, deshalb wollen wir aus der Bewegungsstruktur der mandibulären Bewegung und zwar aus der kranialen Grenzfunktion und der freien Bewegung versuchen, über mathematische Flächen, Minima- und Maximaberechnungen, Streckenanalysen usw. für die anatomischen Strukturen, eine Rückkopplung für notwendige Anordnung zu finden.

Die drei Funktionszustände der Mandibula

a) **Kraniale Grenzfunktion.** In der kranialen Grenzfunktion ist, bedingt durch jeweiliges Zusammenspiel von anteriorer und posteriorer Führung, die momentane *Drehachse* immer weit vom Kiefergelenk entfernt. Sie liegt im Kreuzungspunkt der Verlängerungslinien CB und AD (in Abb. 2 in der Verlängerung der gestrichelten Pfeile gezeichnet).

Dieses bedingt, da Rollen unmöglich ist, dass das Kiefergelenk in dieser Funktion (Abb. 3) bei der Bewegung optimaler und permanenter Schmierung bedarf. Massiver Lasttransfer ist nur in Statik möglich,

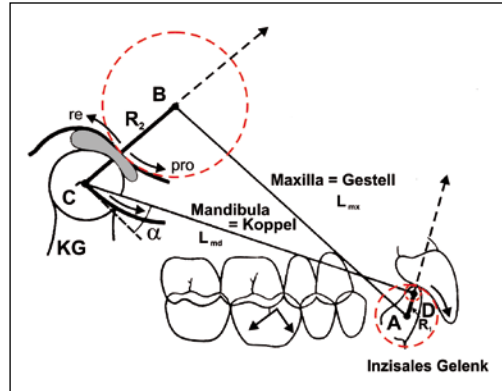


Abb. 2: Erster Funktionszustand: Kraniale Grenzfunktion.

entsprechend der Funktion der Fingergelenke (Dumont et al. 2008). Da für jede Lage der Mandibula eine exakte Position der momentanen Drehachse IRA vorgegeben ist, handelt es sich bei der kranialen Grenzfunktion um eine Bewegung mit nur einem Freiheitsgrad!

b) **Freie Mandibulabewegung.** Im Funktionszustand der freien Unterkieferbewegung (Mandibulaöffnung, Spreche, usw.) ermöglicht das neuromuskuläre System der Mandibula und somit auch den Kondylen im Raum zu „fliegen“. Diese Funktion ist für das Kiefergelenk *lastfrei* und die Oberflächen des Kiefergelenks haben die Möglichkeit, sich zu trennen. Dies ist die normale Funktion der Mandibula (Abb. 4).

Wir haben darauf verwiesen, dass die Mandibula im gesamten Bewegungsspektrum der freien Bewegungen *neuromuskulär* derartig angesteuert wird (Kubein-Meesenburg et al. 2012), dass sie sich sowohl um eine angesteuerte aber imaginäre mandibuläre und eine imaginäre maxilläre Achse dreht (Kubein-Meesenburg et al., 1991). In einem Bewegungszyklus erfolgen diese Bewegungen in einer Sequenz von konstanten Drehverhältnissen um diese beiden Achsen. Das heißt, dass sich die IRA in

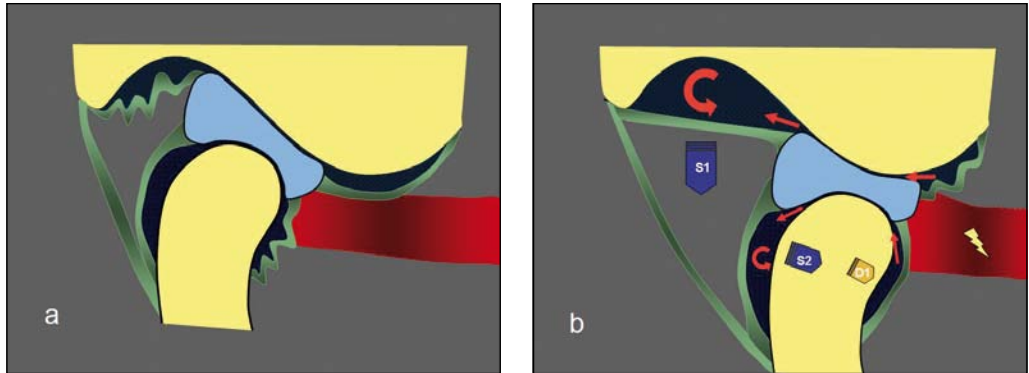


Abb. 3: Kraniale Grenzfunktion im Kiefergelenk (a) Zentrische Kondylenposition (CO= CR), b) Protrusive Grenze, S1/S2 = Saugpumpe, D1 = Druckpumpe des Synovialsystems zur optimalen Schmierung der Kiefergelenke.

Sprünge auf kreisbahnähnlichen Kurven bewegt (Abb. 5). Da sich bei der freien Bewegung die Mandibula um zwei Achsen bewegt, bedeutet dies eine Bewegung mit *zwei Freiheitsgraden*. 3-D-Bewegungen sind nach unserer Interpretation Bewegungen auf kleinen Kugelschablonen.

c) Bolusfunktion. In der Bolusfunktion hat die *Muskelschlinge* des M. masseter und M. pterygoideus medialis die Möglichkeit, einen kaudo-kranialen Kraftvektor aufzubauen. Die horizontal gerichteten Fasern vom M. temporalis und der Muskelschlinge M. masseter – M. pterygoideus medialis sowie M. pterygoideus

lateralis bauen ein *Drehmoment* auf - das durch die senkrechte Positionierung auf dem Kraftvektor, diesen in den Bolus verlagert. Der Bolus wird zum Drehzentrum; das Kiefergelenk ist *kraftfrei*. Während des Kauens arbeitet das stomatognathe System vollkommen ökonomisch, da die Kraft nur durch den Bolus läuft

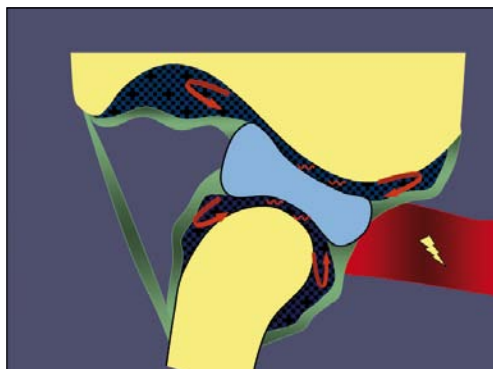


Abb. 4: Synoviales Schwimmen des Discus bei freier Unterkieferbewegung und Bolusfunktion.

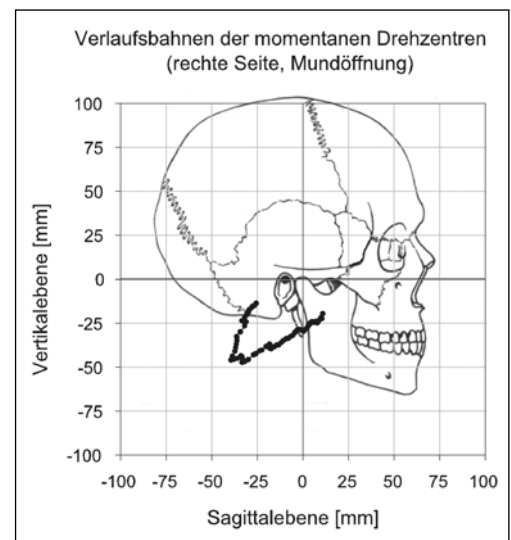


Abb. 5: Verlaufsbahn der momentanen Rotationszentren des rechten Kiefergelenks während der Mundöffnung bei einem gesunden Probanden (Abb. aus M.R. Sadat-Khonsari 2005).

(Abb. 6). Da sich die Mandibula um die drei Raumachsen durch den Bolus bewegen kann, ist dies eine Bewegung mit *drei Freiheitsgraden*! Grundsätzlich wird mit einem entsprechenden Kraftsystem unter Hinzuziehung der Schwerkraft der Unterkiefer auch bei der freien Bewegung geführt.

Fragestellung: Ist es möglich aus der mathematischen Bewegungsanalyse der Mandibula anatomische Strukturen zu rekonstruieren und ist dieses auch ein Mittel, Fehlentwicklungen zu erkennen? Das heißt, können wir, wenn wir den Bewegungsablauf der Mandibula-Ebene gegen die Maxilla-Ebene Punkt für Punkt durchrastern, aus Flächen- und Streckenprofilen durch Minima- und Maximabedingungen und Kopplung derselben auf anatomische Strukturen zurückschließen?

Material und Methode. In einer Langzeitstudie von 42 jugendlichen Klasse II-Patienten wurden die Unterkieferbewegungen mit dem Ultraschallmessgerät CMS-JMA (Zebis Medizintechnik) gemessen und mit den anatomischen Strukturen von FRS-

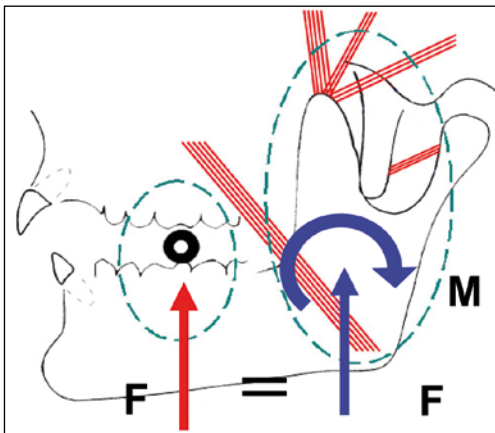


Abb. 6: Äquivalente Kräftesysteme - Verschiebung des Hauptkraftvektors F in den Bolus durch ein Drehmoment (M).

Bildern überlagert (Thieme et al., 2011). Von den 42 Patienten wurden wegen teilweise möglichen doppelten Auswertungen (nach einem gewissen Zeitabstand) 69 Konturlinienplot-Überlagerungen erstellt (Weber, 2012)

Die Auswertung und die Suche nach speziellen Bewegungsstrukturen erfolgte mit einem in der kieferorthopädischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen entwickelten *Analyseprogramm*. Die gesamte Bewegungsebene der Mandibula wurde mit einem Punktraster belegt und die gesamten Punkte in diesem Teil der Studie nach in der Bewegung umlaufenden Flächen (Schwestka-Polly et al., 1999) und Strecken analysiert. Die Patienten waren angewiesen, die maximale Bewegungsgrenze der Mandibula zu umfahren, entsprechend z.B. dem *Posselt-Diagramm* für die Inzisalkante (Abb. 7). Es zeigt sich, dass aus dem Aufzeichnungsspektrum rein sagittale Bewegungen mit einer minimalen Abweichung ausgewählt werden konnten.

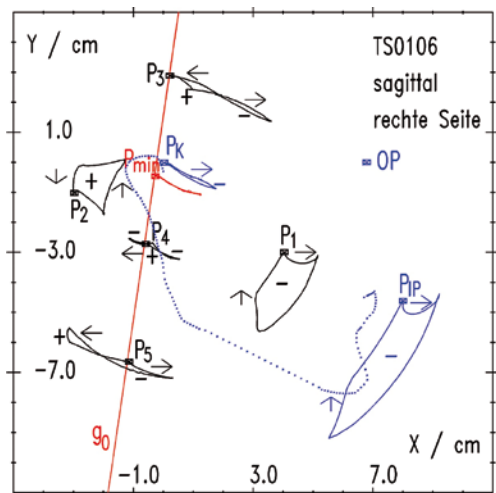


Abb. 7: Bewegungsspuren entlang der maximalen Bewegungsgrenze der Mandibula.

Ergebnisse. Um die 69 FRS Konturlinien-plot-Überlagerungen mit unterschiedlichen Vergrößerungsfaktoren auswerten und vergleichen zu können, wurde ein *neues Koordinatensystem* erzeugt, welches unter Berücksichtigung der Umrechnung des Vergrößerungsfaktors die Eintragung der gemessenen Punkte in ein gemeinsames Koordinatensystem ermöglicht. Die Punkte P_{\min} (Fläche = 0), sowie die Gerade g_0 (alle Punkte mit den absoluten Flächen = 0) zeigen interessante Verlaufsformen in den Konturlinien-Plots, weswegen diese Punkte in Bezug zu den anatomischen Strukturen gebracht wurden. Der Punkt P_{\min} , die neuromuskuläre Scharnierachse der Mandibula, liegt zu 59% außerhalb der knöchernen Strukturen des Kondyluskopfes (Abb.8a).

Dieser Punkt bewegte sich bis zur maximalen Mundöffnung vorwärts und beim Mundschließen wieder rückwärts, so dass er den Eigenschaften einer *beweglichen Scharnierachse* entspricht und die neuromuskuläre, mandibuläre Drehachse darstellt (Thieme et al., 2006). Zu 81% liegt L_{\min} innerhalb der knöchernen Struktur der Mandibula (Abb. 8b). Die Umlaufbahn mit der kleinsten Strecke L_{\min} innerhalb

fällt nicht mit der Scharnierachse überein. P_{\min} und L_{\min} liegen meist untereinander und haben eine enge Lagebeziehung zur Gerade g_0 , die in 65% parallel zur Halswirbelsäule verläuft (Abb.9).

Da diese Punkte bezüglich ihrer Prozentwerte eine eindeutige Kartographisierung zulassen (Kubein-Meesenburg et al., 2007b), legt die Verknüpfung von FRS-Bild mit der dazugehörigen Messung der Mandibulabewegungen den Schluss nahe, dass Mandibula, Maxilla und Wirbelsäule als *funktionelle Einheit* betrachtet werden müssen (Kubein-Meesenburg et al., 2008). Um der Analyse von FRS-Bildern neue Bedeutung zu geben, sollten kinematische Eigenschaften aus den Konturlinien-Plots und skelettale Anordnungen aus den FRS-Bildern zusammen gesehen werden. Untersucht man die Lage von der Minimal-/Maximal-Linie MML (MML = Linie der Punkte, die bei einer Umlaufstrecke den max. Flächeninhalt besitzen) und der Linie der Widerstandszentren WZL kommt man ebenfalls zu diesem Schluss. Als Ergebnis ist hervorzuheben, dass die Minimal-/Maximallinie MML im Bereich der oberen Zähne lokalisiert ist.

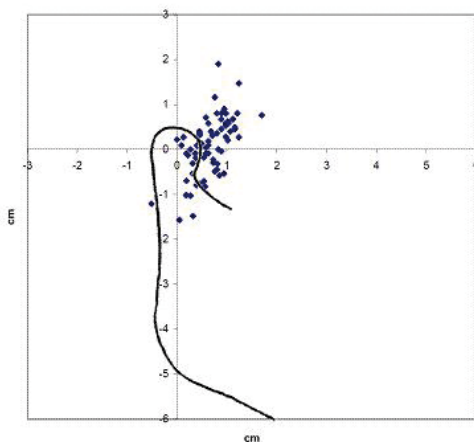


Abb. 8a: Der Punkt P_{\min} liegt zu 59% außerhalb der knöchernen Strukturen der Kondylus.

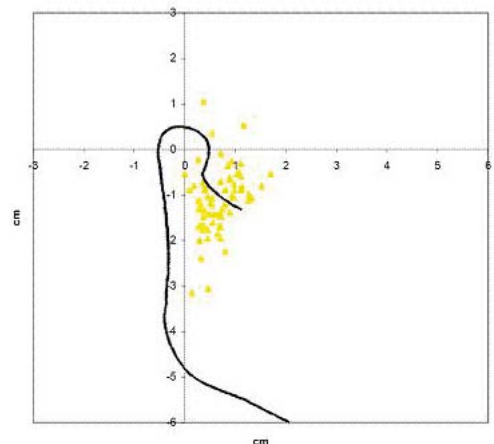


Abb. 8b: Die Strecke L_{\min} liegt zu 81% innerhalb der knöchernen Struktur der Mandibula.

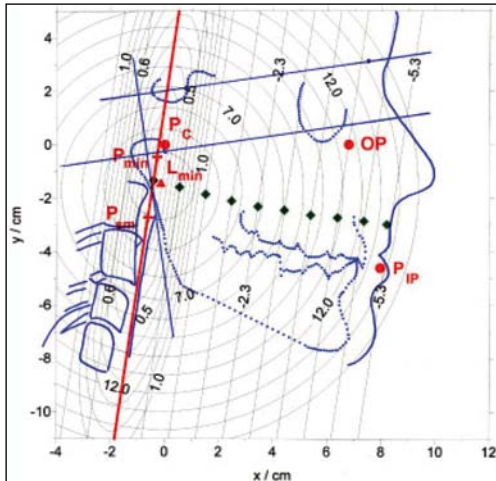


Abb. 9: Überlagerung FRS-Durchzeichnung und Konturlinienplots.

Somit gewinnen die anatomischen Strukturen funktionell an Bedeutung, da ihnen erstmals *Bewegungsstrukturen* zugeordnet werden können oder umgekehrt. Die Minimal-/Maximallinien MML verlaufen etwa 0 ± 0.6 cm/7 cm ober- und unterhalb der Linie der Widerstandszentren WZL bei -1.4 cm (also posterior) 3.74 cm anterior vom Widerstandszentrum (WZ) (Abb.10). Das würde dem ersten, oberen Molar entsprechen. 79,9 % aller Minimal- und Maximallinien MML liegen innerhalb und nur 20,3% außerhalb des ersten, oberen Molars. Die Lagebeziehung der Minimal-/Maximal-Linie MML und der Linie der Widerstandszentren WZL zueinander zeigt in 78 % einen Zwischenwinkel bis 10° . Immerhin noch 56 % haben einen Zwischenwinkel bis 5° . Werden die Zwischenwinkel bis 5° bzw. bis 10° als „fast parallel“ bezeichnet, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der kinematischen Minimal-/Maximal-Linie MML und der anatomischen Linie der Widerstandszentren WZL und dem Widerstandszentrum WZ. Auch diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass *kinematische Eigenschaften* und *skelettale Anordnungen* zusammen gesehen werden müssen.

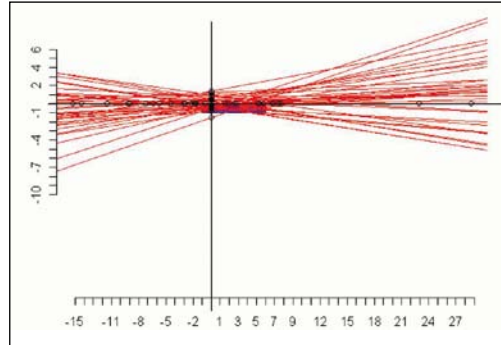


Abb. 10: Lage der Maxima-Minima-Linie bezüglich der Widerstandszentren bei 69 Konturüberlagerungen.

Fazit. Die drei biomechanischen Grundzustände der Mandibulafunktion sind aus der Gelenkmechanik ableitbar. Die Zentrik des Kiefergelenks - „unserem distalsten Zahn“ - ist ableitbar. CO = CR beinhaltet dieselbe Position des Kiefergelenks und der Mandibula. Das neuromuskuläre System steuert die Mandibula über eine Konstante nicht morphologisch definierte *neuromuskuläre dimere Kette* an. Bei einer ebenen Bewegung, bewegt sich die Mandibula in einer Sequenz von konstanten Drehverhältnissen der beiden Achsen. Die Wirbelsäule, in umgekehrter Anordnung der Zahnreihen, richtet sich in ihrer Anordnung nach Minima- und Maximabedingungen von umlaufenden Strecken und Flächen aus. Allein aus der Bewegungsstruktur sind somit auch anatomische Strukturen und ihre Lokalisation in den beiden Bewegungsebenen ableitbar.

Literatur

Dumont C, Albus G, Kubein-Meesenburg D, Fanghänel J, Stürmer K M, Nägerl H (2008). Morphology of the interphalangeal joint surface and its functional relevance. J Hand Surg Am. 33, 9-18.

Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch, R (Hrsg.) (2003) Waldeyer. Anatomie des Menschen. 17. Aufl. W de Gruyter, Berlin, New York.

Kubein-Meesenburg D, Nägerl H (1990). Basic principles of relation of anterior and posterior guidance in stomatognathic systems, *Anat Anz* 171, 1-12.

Kubein-Meesenburg D, Nägerl H, Fanghänel J, Thieme K M, Klamt B, Schwestka-Polly R (1991). The general even mandibular movements as couple movements in neuromuscular guided mechanism. *Dtsch Stomatol*, 41, 332-336.

Kubein-Meesenburg D, Fanghänel J, Ihlow D, Lotzmann U, Hahn W, Thieme K M, Proff P, Gedrange T, Nägerl H (2007a). Functional state of the mandible and rolling-gliding characteristics in the TMJ. *Ann Anat* 189, 393-396.

Kubein-Meesenburg D, Thieme KM, Dumont C, Ihlow D, Nägerl H (2007b). The movement structure of the mandible and alignment of the neck. *Ann Anat*. 189, 387-389.

Kubein-Meesenburg D, Thieme KM, Weber S, Fanghänel J, Dumont C, Spassov A, Hahn W, Ihlow D, Nägerl H (2008). Mandible, maxilla and cervical spine--a functional unit? *J Physiol Pharmacol. Suppl* 5, 75-80.

Kubein-Meesenburg D, Nägerl H, Fialka-Fricke J, Hahn W, Weber S, Hönig J, Thieme K M, Ihlow D (2012). Functional states of mandibular movements and synovial pumps of the temporomandibular joint. Is it possible to provide a biomechanically correct replacement for the TMJ? *Ann Anat* 194, 200-207.

Meesenburg, L (2008). Zur Biomechanik der Hand – Eine theoretische Studie. Med Diss, Univ. Greifswald

Sadat-Khonsari M R (2005). Bewegungsanalyse des Unterkiefers mit Hilfe der momentanen Drehzentren. Med Habil-Schr, Göttingen.

Schwestka-Polly R, Kubein-Meesenburg D, Nägerl H, Fanghänel J, Mische B (1999). Alteration of the functional condition of the mandible during clinical treatment. *Ann Anat*, 181, 45-50.

Thieme K M, Kubein-Meesenburg D, Ihlow D, Nägerl H (2006). Is a "movable hinge axis" used by the human stomatognathic system? *Acta Bioeng Biomech* 8, 13-25.

Thieme K M, Nägerl H, Hahn W, Ihlow D, Kubein-Meesenburg D (2011). Variations in cyclic mandibular movements during treatment of Class II malocclusions with removable functional appliances. *Eur J Orthod* 33, 628-635.

Weber S, (2012). Vergleichende Untersuchung von Fernröntgenseiten-Bildern und Messungen von Mandibularbewegungen an jugendlichen Klasse-II-Patienten. Med Diss, Univ. Regensburg.

Autoren

Prof. Dr. med. dent. Dietmar Kubein-Meesenburg,
Dr. med. dent. Sylvia Weber,
Dr. med. dent. Claudia Hansen,
Dr. med. dent. Susanne Fricke-Zech,
Prof. Dr. med. dent. Reza Sadat-Khonsari,
Prof. Dr. rer. nat. Hans Nägerl,
PD Dr. med. dent. Nikolaus Gersdorff,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Strasse 40
D-37099 Göttingen

Cephalothoracopagus monosymmetros – Eine radiologische Analyse

Andreas Prescher, Roman Krasny

Einleitung. Ein besonderes Kapitel der Teratologie sind die *Doppelbildungen* des Menschen und der Tiere. Diese Erscheinungen zeichnen sich durch eine besondere Seltenheit des Untersuchungsgutes und teilweise sehr komplizierte anatomische Verhältnisse aus. Im Folgenden wird über ein mumifiziertes, altes Präparat (Höhe 13cm, Breite 13cm, Tiefe 9cm) berichtet (Abb. 1a und 1b), dessen Herkunft nicht mehr näher feststellbar ist und aus dem Nachlass eines Gynäkologen stammt.

Morphologische Untersuchung. Die äußere Besichtigung zeigt einen etwas ballonierten Kopf mit einer Gesichtsbildung auf der sekundären Vorderseite. Hier fällt auch ein

in der Mittellinie gelegener spaltförmiger Defekt der Oberlippe auf, der sich in eine Spaltbildung des harten Gaumens fortsetzt. Die sekundäre Rückseite zeigt keine Gesichtsbildung, sondern nur ein kleines, in der Mittellinie gelegenes, Ohrmuschelrudiment. Weiterhin finden sich vier regelrecht ausgebildete obere Extremitäten und ebenfalls vier regelrechte untere Extremitäten. Auf der sekundären Vorderseite kann, durch eine Hand verdeckt, ein Nabel nachgewiesen werden. Die gesamte Fehlbildung ist, wie die Literatur (Schwalbe, 1907) auch angibt, monomphal. Auf der gesamten Hautoberfläche lässt sich eine zarte, gut ausgebildete Lanugobehaarung feststellen, die erst im ca. 7. Entwicklungsmonat in Er-



Abb. 1a: Sekundäre Vorderseite mit Gesichtsbildung. Man beachte das Fehlen des Zwischenkiefers und die dadurch bedingte mediane Spaltbildung.

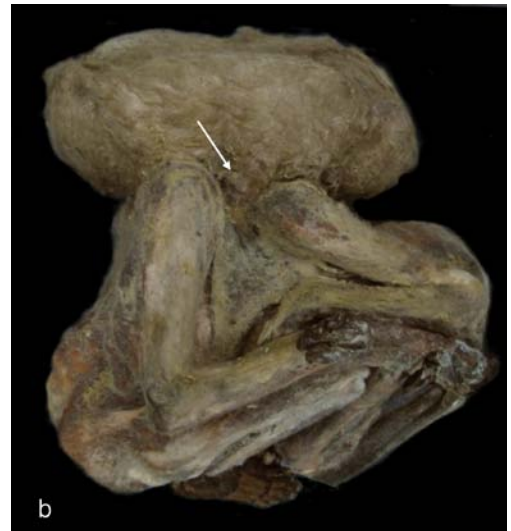


Abb. 1b: Sekundäre Rückseite mit rudimentärer Ohrmuschel (Pfeil), die von der Lanugobehaarung weitgehend verdeckt wird.

scheinung tritt und somit als Datierungshilfe verwendet werden kann. Es handelt sich bei der beschriebenen Fehlbildung um einen typischen *Cephalothoracopagus monosymmetros*.

Nach dem Rostocker Pathologen Ernst Schwalbe (1907), können die Cephalothorakopagen in folgender Weise gedeutet werden (Abb. 2): Zwei mit den Gesichtern sich ansehende embryonale Anlagen erfahren eine Auftrennung ihres Gesichtsschädelbereiches, ungefähr bis zur Sella turcica. Diese getrennten Anlagen werden dann aufgeklappt, gegeneinander verschoben und wiedervereinigt. Die entstehende Fehlbildung weist jetzt zwei Gesichter auf, die sich auf der sekundären Vorderseite bzw. der sekundären Rückseite befinden. Es handelt sich um den klassischen *Cephalothoracopagus disymmetros*,

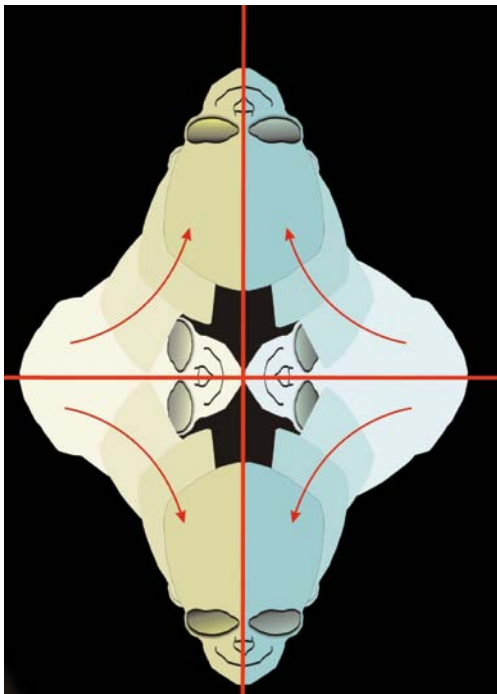


Abb. 2: Schema zur Bildung des Cephalothoracopagus disymmetros nach der Hypothese von E. Schwalbe (1907).

der in der älteren Literatur auch als *Januskopf* bekannt ist. Entscheidend ist, daß die beiden Symmetrieebenen (Hauptsymmetrie- und Mediansymmetrieebene) bei dieser Fehlbildung senkrecht zueinander stehen. Bilden die Hauptsymmetrieebenen einen spitzen Winkel, so wird ein Segment herausgetrennt und verschwindet aus der Gesamtfehlbildung. Maximal kann der gesamte dorsale Bereich zurückgebildet werden, wodurch die Schläfenbeine ebenfalls nach dorsal rücken und schließlich parallel zueinander angeordnet werden (Abb. 2). Bei diesen Fehlformen hat die sekundäre Rückseite dann keine Gesichtsbildung mehr, sondern weist eine Synotie auf. Diese Form wird *Cephalothoracopagus monosymmetros* genannt. Insgesamt bilden die Zephalothorakopagen eine *teratologische Reihe* aus, an deren einem Ende der *Cephalothoracopagus disymmetros* und an deren anderem Ende der *Cephalothoracopagus monosymmetros* steht. Dazwischen können alle Formen der Zyklopie und verschiedenste Rückbildungsstadien und Kombinationsformen auf beiden Seiten angetroffen werden.

Radiologische Untersuchung. Da es sich bei dem vorliegenden Präparat um eine sehr seltene Fehlbildung und ein historisches Objekt handelt, verbietet sich jegliche invasive Untersuchungstechnik. Aus diesem Grunde entschlossen wir uns zu einer radiologischen Analyse und fertigten zuerst eine Übersichtsaufnahme auf einer Mammographiefolie an. Die Auswertung dieser *Übersichtsaufnahme* gestaltete sich jedoch wegen der zahlreichen Überlagerungen sehr schwierig. Anschließend wurde eine *CT-Untersuchung* (0,63 mm Schichtdicke, Bildgröße 512 x 512, SIEMENS Somatom Emotion 6) durchgeführt, und eine *Skelett-rekonstruktion* aus den Schichten mit Hilfe von MIP (Maximum intensity projection) als drehbares *3D-Modell* erstellt (Abb. 3). Dieses 3-D-Modell kann rotiert werden, so



Abb. 3: Skelettreakonstruktion aus CT Schichten mit Hilfe von MIP (maximum intensity projection), als drehbares 3D-Modell dargestellt. Die Pfeile weisen auf die 4 Felsenbeine.

daß sich der Betrachter die interessanten Regionen frei projizieren kann. Es konnte auf diese Weise festgestellt werden, daß keine groben Formabweichungen im Bereich der Extremitäten, des Beckens und der Wirbelsäule vorliegen.

Für die Analyse des Schädels wurden aus den primären axialen CT-Schichten *multiplanare 2D Rekonstruktionen* angefertigt. Die Schädelbasis konnte somit recht genau beurteilt werden (Abb. 4), wobei die vier Felsenbeine, das doppelseitig angelegte Foramen magnum, die Fossa olfactoria und die Sella turcica eindeutig identifiziert werden konnten. Interessanterweise findet sich im Epipharynx eine inhomogene Gewebemasse (Abb. 4), die über eine Gewebebrücke mit der Schädelbasis in Verbindung steht. Wir haben diese Struktur als Epignathus interpretiert (Arbeitshypothese). Die Schnittbilddarstellungen der Cochleae (Abb. 5) ergaben keine offensichtlichen Fehlbildungen dieser Strukturen. Als weitere Besonderheit ist auch das geteilte Septum nasi und das

Fehlen des Zwischenkiefers zu vermerken, was ebenfalls eindrucksvoll dargestellt werden konnte (Abb. 4 und Abb. 6).

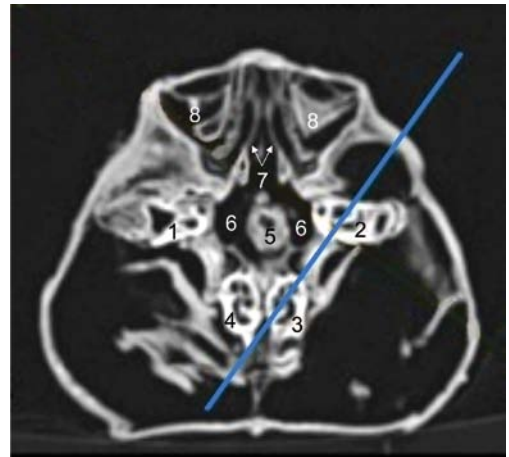


Abb. 4: Horizontalschnitt durch zwei Felsenbeine. 1 – 4: Felsenbeine mit Cochleae und Bogengängen, 5: Epignathus, 6: Pharynx, 7: geteiltes Nasenseptum, 8: Orbitae. Die blaue Linie gibt die Schnittebene für die Rekonstruktion der Abb. 5 an.

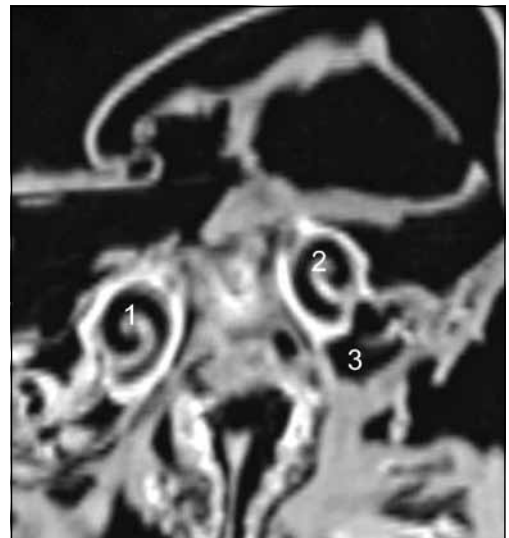


Abb. 5: Rekonstruierte Schicht gemäß der eingezeichneten Ebene in Abb. 4. 1 und 2: Cochleae, 3: Cavum tympani.

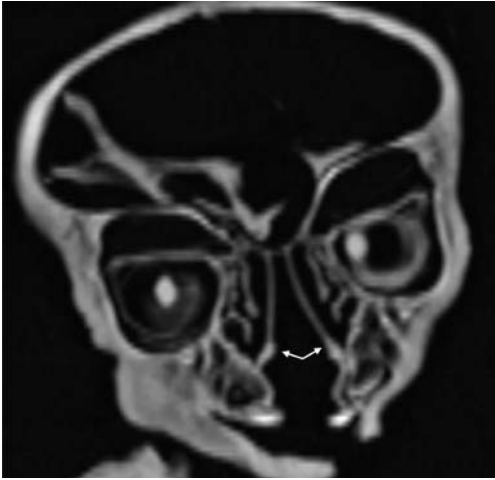


Abb. 6: Frontaler CT-Schnitt durch die Augenlinsen. Man beachte den breiten Defekt im Bereich des Zwischenkiefers. Die Pfeile zeigen auf das geteilte Septum.

Umsetzung mit Rapid Prototyping. Zum Abschluß haben wir aus dem vorliegenden Datensatz im Institut für Maschinenbau und Mechatronik der Fachhochschule Aachen (Prof. Dr. rer. nat. A. Gebhardt) mit dem Verfahren des Rapid Prototyping und der PolyJet-Technologie ein *Modell aus Kunststoff* erstellen lassen. Dieses Modell zeichnet sich durch eine detailgetreue Oberflächengestaltung aus und gibt das Originalpräparat im Maßstab 1:1 wieder (Abb. 7a und 7b). Solche Modelle sind für Demonstrations- und Unterrichtszwecke von unschätzbarem Wert, da es sich um detailgetreue Nachbildungen handelt, die auch jederzeit wieder erneuert oder vervielfältigt werden können. Das wertvolle und unersetzliche Originalpräparat kann unter Verschuß bleiben, ohne daß auf die Demonstration von morphologischen Details verzichtet werden muß. In diesem Sinne stellt der vorliegende Bericht nicht nur eine morphologische Studie zur seltenen Erscheinung des Cephalothoracopagus dar, sondern liefert auch einen methodischen Beitrag zur Bearbeitung seltener historischer Fehlbildungspräparate.



Abb. 7: mit Rapid Prototyping und PolyJet-Technologie erzeugtes Modell des Präparates: a: sekundäre Vorderseite, b: sekundäre Rückseite. Pfeil: rudimentäre, in der Mittellinie gelegene, Ohrmuschel als Ausdruck der Synotie.

Danksagung Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andreas Gebhardt sagen wir an dieser Stelle herzlichen Dank. Ohne sein Engagement bei der Datenaufbereitung und Durchführung des Rapid Prototyping wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Literatur

Schwalbe E (1907). Die Doppelbildungen. In: Die Missbildungen des Menschen und der Tiere, Teil 2. Gustav Fischer, Jena.

Autoren

Prof. Dr. med. Andreas Prescher,
Lehrstuhl für Molekulare und Zelluläre Anatomie, Prosektur
Klinikum Aachen
Wendlingweg 2
D-52074 Aachen

Dr. med. Roman Krasny,
Radiologische, nuklearmedizinische und strahlentherapeutische Gemeinschaftspraxis
Heinrich-Allee 50-52
D-52062 Aachen

III. Fehlbildungen verschiedener Körperregionen

Mechanische Genwirkungen!? – Eine Frage der Teratologie

Ralf J. Radlanski

Einleitung. In seiner Monographie „Mechanische Genwirkungen“ aus dem Jahr 1948 (Blehschmidt, 1948) hat der Autor einen ganz wesentlichen Aspekt bei der Frage nach der *Morphogenese* in den Mittelpunkt seiner *Forschung* gestellt: Die mechanischen Wirkungen, die von der genetisch gesteuerten Aktivität der Zellen ausgehen, sollten in die Betrachtung bei der *Differenzierung* und *Gestaltentwicklung* mit einbezogen werden. Blehschmidt selbst war der Ansicht, dass er mit diesem Begriff missverstanden worden ist (Blehschmidt, 1985) und die Rezeption in der Fachwelt war geteilt: Während Dietrich Starck sein Unverständnis äußerte (Starck, 1949), zeigte Curt Elze sein Erstaunen und seine Bewunderung, wie Erich Blehschmidt aus den allseits bekannten histologischen Schnitten noch ganz tiefer gehende Interpretationen herausarbeitete (Elze, 1949/50).

Blehschmidt (u.a. 1954) beschrieb die histologischen Schnitte als „*Momentbilder*“ eines eigentlich kontinuierlich ablaufenden *Entwicklungsprozesses*. So deutete er die unterschiedlichen Formen der Zellen, die Textur der Interzellularräume und die flüssigkeitsgefüllten Räume als Ausdruck von physiologisch-physikalischen Vorgängen. Er beschrieb diese Zustände und deren Veränderungen als Stoffwechselleistungen der Zellen und Gewebe. So konnte er dann Regionen ermitteln, in denen gleichartige Zellformen oder Gewebeformationen vor-

herrschten. Diese deutete er als *Stoffwechselleistungen*, in denen Druck, Zug, Scherung oder Flüssigkeitsverschiebungen vorherrschen (Blehschmidt, 1948; 1978). Diese Stoffwechselleistungen werden von den Zellen unter deren genetischer Kontrolle hervorgebracht. Währenddessen wirken die Zellen untereinander durchaus auch mechanisch aufeinander ein, was wiederum eine Reaktion der Zelle auf diese Reize auslöst. Die *Reaktionsmöglichkeiten* der so interagierenden Zelle werden aus dem Genom abgerufen. So ist die Morphogenese als ein selbstregulierendes System zu verstehen, in dem auch mechanisch fassbare Wirkungen ihre Rolle spielen. So verstehe ich den Begriff „Mechanische Genwirkungen“.

Zur Frage, wie der Ansatz „Mechanische Genwirkung“ in die gesamte Fragestellung einbezogen werden kann, ist ein kurzer historischer Überblick sinnvoll.

Historischer Überblick. Aristoteles interessierte sich für die Vorgänge der Morphogenese und als Ursache für die Entwicklung der Gewebe und Organe sah er deren Notwendigkeit und deren Zweck an (Aristoteles, 1959). Man gab sich auch lange damit zufrieden, an den Homunkulus zu glauben, der jedem Spermium innewohnt. Blumenbach (1791) allerdings akzeptierte diese Betrachtung aus logischen Gründen nicht mehr, denn es müsste ja in jedem Homunkulus und in jedem seiner Sper-

mien ein weiterer Homunkulus für die zukünftigen Homunkuli sitzen. Er nahm stattdessen einen Bildungstrieb der Organismen als Ursache für deren Entwicklung an (Blumenbach, 1791). Verständlicher wurden die physiologischen Vorgänge dadurch auch nicht. Eher mystisch war auch der Ansatz von Ernst Haeckel mit seinem *biogenetischen Grundgesetz* (1874), das Phylogenese und Ontogenese miteinander verquickte (Haeckel, 1874). Es entsprach zwar dem Zeitgeist (Hossfeld und Olsson, 2003), erklärte die Vorgänge aber auch nicht und es stellte sich schon ziemlich schnell heraus, dass es teilweise auf gefälschten Befunden beruhte (Assmuth und Hull, 1918; Freeman, 2001). Erst spätestens 1964 wurde es durch embryologische Befunde widerlegt (Blechschildt, 1964, 1976). Erstaunlicherweise wird auch heute noch vielfach angenommen, mit Begriffen wie Zweck und Funktion könnten erklärt werden, warum Gewebe, Organe und eben der gesamte Körper entstehen (Peter, 1920). Doch dies sind *philosophische Begriffe*, die auf die physiologischen Vorgänge keine Einwirkungen haben (Meyer, 1926). Die morphologische Forschung hatte schon längst eigene Konzepte entwickelt, mit denen unter Einbeziehung von physikalischen und physiologischen Methoden Hinweise auf die Entwicklung der Körperform gegeben werden konnten (Blechschildt, 1948, 1978; Carey, 1920; Carey, 1936; His, 1874; Ingber, 2005). Diese Ansätze gerieten aber ins Abseits (Hossfeld und Olsson, 2003), als mit der Entdeckung der *Doppelhelix* der Weg für die molekularbiologische Forschung der modernen Entwicklungsbiologie geebnet wurde. In rasant zunehmendem Tempo wurden Kommunikationsprozesse auf molekularbiologischer Ebene ermittelt und in Form von *Regelkreisen* und *Signalkaskaden* formuliert (Francis-West et al., 1998; Radlanski, 2011; Thesleff und Sharpe, 1997). Von dieser „Sprache“ der Zellen kennen

wir bis heute sicher nicht alle Wörter und nur einen kleinen Teil der Grammatik. Zudem können wir nur die Signalmoleküle ermitteln, für die wir geeignete Marker haben. Manchen Autoren wird der Unterschied zwischen der molekularbiologisch orientierten Forschung und der morphologisch ausgerichteten Forschung wahrscheinlich gar nicht klar, denn es gibt Publikationen, die in der Überschrift „*Morphogenesis*“ erwähnen, aber im gesamten Text *molekularbiologische Aspekte* abhandeln und die Gestaltentwicklung selbst kein Thema ist (Kapadia et al., 2007; Mina, 2001; Ohazama et al., 2004). Zuweilen wird davon ausgegangen, dass ein Programm, welches genetisch fixiert ist, zeitlich von den Zellen abgearbeitet wird, die sich dabei differenzieren und so die unterschiedlichen Gewebe und Organe, gleichsam einem Bauplan folgend, produzieren. Dem Homöobox Code (Depew et al., 2005) kommt dabei auf molekularer Ebene sicher eine zentrale Rolle zu, doch der mechanische Aspekt wird hierbei nur selten oder gar nicht berücksichtigt.

Mechanische Wirkungen der zellulären Aktivität. Erich Blechschildt hat immer wieder hervorgehoben, dass für jede Zelle die Aufrechterhaltung ihres *Stoffwechsels* von zentraler Bedeutung ist; Informationen hierzu sind im genetischen Code gespeichert. Bei wachsenden und sich vermehrenden Zellen wirken Reize wie Druck, Zug und Scherung gegenseitig auf die Zellen ein. So wird bereits auf rein mechanische Weise die Bildung einer Falte, eines Wulstes oder ein Absterben von Zellen ausgelöst (Blechschildt, 1944, 1970, 1978; Radlanski und Renz, 2006; Steding, 1967; 2010). Diese Kräfte sind mechanische Genwirkungen (Blechschildt, 1948). Diese mechanischen Informationen wiederum lösen im Inneren der Zelle Reaktionen aus, die sich auf das weitere Verhalten in Bezug auf Differenzierung und Wachstum

auswirken. Die Zellen reagieren auf diese Reize im Rahmen ihrer Möglichkeiten, die genetisch gespeichert sind. Somit sind mechanische Genwirkungen ständig wirksam und es hängen weitere molekularbiologisch fassbare Reaktionen von ihnen ab (Basdra et al., 1996; Ingber, 2005, 2006). Es geht heute also darum, die *mechanischen Wirkungen*, die während der Morphogenese stattfinden, mit in die Forschungsgegenstände einzubeziehen. Dies wird oft unterlassen, weil es offenbar schwierig ist.

Hierzu stellt Jamie A. Davies in seiner Monographie „Mechanisms of Morphogenesis: The creation of biological form“ zu Recht fest, „...the study of morphogenesis is one of the oldest of all sciences, dating back to ancient Greece where Aristotle (384 – 323 BC) described ... morphogenesis in birds.“ Er führt aber weiter aus, dass der Kern der Frage, wie die Form und die Gestalt von Lebewesen entsteht, oft nicht im Mittelpunkt der Forschung stand oder sogar noch steht: „Until very recently, however, the molecular revolution in biology has almost ignored ... (the) ... most fundamental aspect of animal and plant development and has instead concentrated on differentiation and communication.“ Er gibt hierfür auch gleich die Erklärung: „It is easy to understand why. The immunologist and philosopher Peter Medawar once defined science as ‚the art of the soluble‘...problems were simply too difficult...it is much more complicated to study at a mechanistic level than either differentiation or communication...“ (Davies, 2005).

Tatsächlich lassen sich mit biochemisch orientierten Fragestellungen schnell Teilergebnisse im Labor produzieren, die im Moment auch gern publiziert werden. Zwischen diesen molekularbiologischen Ergebnissen und der morphologischen Frage, wie die Körpergestalt entsteht, klafft aber noch ein tiefer Graben, der nur durch

wenige Publikationen etwas überbrückt wird (Radlanski und Renz, 2006). Neben den *physikalischen* Aspekten werden *molekularbiologische* Aspekte bei der Beantwortung sicher eine wesentliche Rolle spielen.

Befunde und deren Interpretation im Sinne der Mechanischen Genwirkungen. Ein klassisches Beispiel anhand dessen mechanische Genwirkungen erklärt werden können, ist das *Gesicht* und hier insbesondere die Lippen und die Mundhöhle: Die Mundspalte liegt quer aufgrund der Anordnung der Gesichtswülste, die sich ab der späteren Mandibula als Viszeralbögen weiter halbwärts fortsetzen. Dies ist eine Folge des ungleichen Wachstums zwischen den dorsalen und ventralen Anteilen des frühen Gesichts (Blebschmidt, 1970). Weitere Zellvermehrung im Bereich der Lippen führt in der 6. Woche zu dessen Verdickung aber auch zu einer Einrollung (Blebschmidt, 1955, 1960, 1978), die eine Falte oder eine Kerbe im anterioren Mundraum hinterlässt: Hier verdickt sich das Mundhöhlenepithel, das bei seinem weiteren Wachstum in diesem begrenzten Raum dann in das daruntergelegene Mesenchym einsenkt. Dies ist der Beginn der Bildung der Zahnleiste und der Vestibularleiste (Blebschmidt, 1955; Peters und Strassburg, 1967; Preuss, 1953; Radlanski, 1993; Radlanski und Jäger, 1991; Röse, 1893). Mit diesen Veränderungen sind eine Vielzahl der inzwischen bekannt gewordenen molekularen Signalkaskaden, gleichsam als Kommunikation der Zellen untereinander, verknüpft, doch die mechanischen Einflüsse hier liegen nahe und sind teilweise auch experimentell belegt (Seidl et al., 1981; Steding, 1967). Ein „Zweck“, dass wir mit später sich bildenden Zähnen auch kauen können, ergibt sich später nach vollendetem Zahndurchbruch, doch ein Auslöser dieser Entwicklung ist der Zweck sicher nicht (Meyer, 1926; Radlanski, 2005).

Eigene Forschung. Unsere eigene Forschung hat zum Ziel, die morphologisch fassbaren Veränderungen, die bei der Entwicklung des Gesichts und der Mundhöhle erkennbar sind, in den verschiedenen Stadien der Entwicklung zu dokumentieren (Radlanski und Renz, 2010). Da dies Veränderungen sind, die sich in Raum und Zeit abspielen, müssen unsere Befunde gerade auch den räumlichen Aspekt wiedergeben. Deshalb erzeugen wir *räumliche Rekonstruktionen* anhand von histologischen Serienschnitten. Diese Technik ist alt (Born, 1883), wurde auch von Blechschmidt als zentrale Befundquelle genutzt (Blechschmidt, 1954) und wird von uns seit mehreren Jahrzehnten computergestützt wesentlich weiterentwickelt (Radlanski, 1995; Radlanski und Jäger, 1990; 1992, Radlanski et al., 1995).

Auch für die Entstehung des Alveolarknochens um die Zahnanlagen herum sind mechanisch induzierte Regulationsvorgänge denkbar und sogar naheliegend: Wenn sich die Zahnanlagen selbst ausdehnen, sind in der Konkavität der Knochenkrypten Hinweise auf Knochenresorption erkennbar, die interdentalen Septen zeigen aktiven Knochenanbau (Fleischmanova et al., 2010; Lungova et al., 2011; Radlanski et al., 2010a, 2010b). Es ist anzunehmen, dass wachsende Zahnanlagen mechanische Wirkungen wie Druck und Scherkräfte auf ihre unmittelbare Umgebung ausüben, die zu entsprechenden Knochumbaureaktionen führen. Im Bereich der Kieferorthopädie ist dies allgemein bekannt (Proff und Römer, 2009).

Ausblick. Neuere Untersuchungen widmen sich wieder der Frage nach den Kräften:

„...and while there still remains a black box between mechanical stimuli and molecular signals and how each molds the skeleton, new studies are identifying putative mechanosensors that may be responsible for this signal

transduction, and pioneering new methods to measure such forces within a tissue...” (de la Fuente and Helms, 2005).

“...we focus on the formation of cartilage (in relation to pressure), bone (in relation to shearing forces), and muscles (in relation to dilation forces). The cascade of molecules may be triggered by forces, which arise during physical cell and tissue interaction...” (Radlanski und Renz, 2006).

“Recent studies have revealed that dynamic biomechanical forces can exert antiinflammatory and antiproteolytic effects on fibrocartilage. Whether the effects of mechanical strain also involve stimulation of the insulin-like growth factor (IGF) system and, therefore, of growth and repair of fibrocartilage has yet to be determined...In conclusion, continuous biophysical strain seems to downregulate the expression of the IGF system and may, therefore, reduce the potential of fibrocartilage for growth and repair.” (Deschner et al., 2007).

Allerdings können im lebenden Embryo Kräfte dieser Art nicht direkt gemessen werden, da jede mechanische Messung ihrerseits eine Störung des Geschehens darstellen würde. In einer *Gewebe*-, oder in einer *Organkultur* kann aber nachgewiesen werden, welche mechanisch messbaren Kräfte wirksam sind (Ingber, 2005, 2006).

Für die Zukunft ist zu erwarten, dass die mechanischen Genwirkungen als wesentlicher *gestaltbildender Faktor* in die Untersuchung der Morphogenese regelmäßig mit einfließen (Banes et al., 1995; Benjamin and Hillen, 2003; de la Fuente und Helms, 2005; Henderson and Carter, 2002; Ingber, 2003; Osborn, 1995; Radlanski und Renz, 2006) und so die Kluft zwischen der rein molekularbiologisch orientierten Herangehensweise und der Frage nach der Morphogenese überbrückt werden kann (Radlanski, 2003; Radlanski und Renz, 2006).

Danksagung Ich danke Herrn Dipl.-Biol. Dr. Herbert Renz für viele kritische Diskussionen zu diesem Thema und Frau Beate Lion für ihre Hilfe bei der Literaturrecherche und Überarbeitung des Manuskriptes.

Literatur

Aristoteles (1959). Über die Zeugung der Geschöpfe. Schöningh, Paderborn.

Assmuth J, Hull ER (1918). Haeckel's Frauds and Forgeries. Examiner Press, Bombay.

Banes AJ, Tsuzaki M, Yamamoto J, Fischer T, Brigman B, Brown T, Miller L (1995). Mechanoreception at the cellular level: the detection, interpretation, and diversity of responses to mechanical signals. *Biochem Cell Biol* 73, 349-365.

Basdra EK, Kohl A, Komposch G (1996). Mechanical stretching of periodontal ligament fibroblasts - a study on cytoskeletal involvement. *J Orofac Orthop* 57, 24-30.

Benjamin M, and Hillen B (2003). Mechanical Influences on Cells, Tissues and Organs - "Mechanical Morphogenesis". *Eur J Morph* 41, 3-7.

Blehschmidt E (1944). Über die Wachstumsdynamik der Gewebe im menschlichen Körper. (Der Ausdruck der Wachstumsmechanik in der Körperform). *Musterschmidt, Göttingen*.

Blehschmidt E (1948). Mechanische Genwirkungen - Funktionsentwicklung I. *Musterschmidt, Göttingen*.

Blehschmidt E (1954). Rekonstruktionsverfahren mit Verwendung von Kunststoffen. Ein Verfahren zur Ermittlung und Demonstration von Entwicklungsbewegungen. *Z Anat Entw-gesch* 118, 170-174.

Blehschmidt E (1955). Die Entwicklungsbewegungen der Zahnleiste. Funktionelle Faktoren bei der Frühentwicklung des menschlichen Kauapparates. *Roux' Archiv für Entwmech* 147, 474-488.

Blehschmidt E (1960). The stages of human development before birth. An introduction to human embryology.- Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen. Eine Einführung in die Humanembryologie. S Karger, Basel, Freiburg.

Blehschmidt E (1964). Das genetische Grundgesetz. *Stimmen der Zeit* 1, 40-53.

Blehschmidt E (1970). Elementarprozesse der Gesichtsbildung. *IMAGE, Medizinische Bilddokumentation Roche* 36, 11-16.

Blehschmidt E (1976). Der Irrtum des Biogenetischen Grundgesetzes. *Fortschr Med* 94, 465-466.

Blehschmidt E (1978). Anatomie und Ontogenese des Menschen. Quelle & Meyer, Heidelberg.

Blehschmidt E (1985). Brief: Blehschmidt E. an Radlanski RJ, 25.3.1985.

Blumenbach JF (1791). Ueber den Bildungstrieb. *Dietrich, Göttingen*.

Born G (1883). Die Plattenmodelliermethode. *Arch mikr Anat* 22, 584-599.

Carey EJ (1920). Studies in the dynamics of histogenesis: I. Tension of differential growth as a stimulus to myogenesis. *J Gen Physiol* 2, 357-372.

Carey EJ (1936). Studies in the wave-mechanics of muscle. I. Vibratory motor nerve ending and related radiation patterns of muscular cross striations. *Am J Anat* 58, 259-311.

- Davies JA (2005). *Mechanisms of Morphogenesis: the creation of biological form*. Elsevier, London.
- de la Fuente L, Helms JA (2005). Head, shoulders, knees, and toes. *Dev Biol* 282, 294-306.
- Depew MJ, Simpson CA, Morasso M, Rubenstein JR (2005). Reassessing the Dlx code: the genetic regulation of branchial arch skeletal pattern and development. *J Anat* 207, 501-561.
- Deschner J, Rath-Deschner B, Reimann S, Bourauel C, Götz W, Jepsen S, Jäger A (2007). Regulatory effects of biophysical strain on rat TMJ discs. *Ann Anat* 189, 326-328.
- Elze C (1949/50). In: Blechschmidt E. *Mechanische Genwirkungen*. *Z Anat Entw gesch* 144, 590.
- Fleischmannova J, Matalova E, Sharpe PT, Misek I, Radlanski RJ (2010). Formation of the tooth-bone interface. *J Dent Res* 89, 108-115.
- Francis-West P, Ladher R, Barlow A, Graveson A (1998). Signalling interactions during facial development. *Mech Dev* 75, 3-28.
- Freeman B (2001). Haeckel's Forgeries. *Am Biol Teacher* 63, 230.
- Haeckel E (1874). *Anthropogenie*. Engelmann, Leipzig.
- Henderson JH, Carter DR (2002). Mechanical Induction in Limb Morphogenesis: The Role of Growth-generated Strains and Pressures. *Bone* 31, 645-653.
- His W (1874). Unsere Körperform und das physiologische Problem ihrer Entstehung. Briefe an einen befreundeten Naturforscher. Was der Freund dem Freunde schrieb, widmen beide ihrem hochverehrten CARL LUDWIG zur Feier des 25jährigen Lehramts (den 15. October 1874). F. C. W. Vogel, Leipzig.
- Hossfeld U, Olsson L (2003). The Road from Haeckel: The Jena Tradition in Evolutionary Morphology and the Origins of „Evo-Devo“. *Biol Philos* 18, 285-307.
- Ingber DE (2003). Mechanosensation through integrins: cells act locally but think globally. *Proc.Natl Acad Sci USA* 100, 1472-1474.
- Ingber DE (2005). Mechanical control of tissue growth: Function follows form. *PNAS* 102, 11571-11572.
- Ingber DE (2006). Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *FASEB J* 20, 811-827.
- Kapadia H, Mues G, D'Souza R (2007). Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofac Res* 10, 237-244.
- Lungova V, Radlanski RJ, Tucker AS, Renz H, Misek I, Matalova E (2011). Tooth-bone morphogenesis during postnatal stages of mouse first molar development. *J Anat* 218, 699-716.
- Meyer A (1926). *Logik der Morphologie*. Im Rahmen einer Logik der gesamten Biologie, Springer, Berlin.
- Mina M (2001). Regulation of mandibular growth and morphogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 12, 276-300.
- Ohazama A, Courtney JM, Tucker AS, Naito A, Tanaka S, Inoue J, Sharpe PT (2004). *Traf 6* is essential for murine tooth cusp morphogenesis. *Dev Dyn* 229, 131-135.

Osborn JW (1995). A mechanical model stimulated the folding of the internal dental epithelium during cusp formation. In: Radlanski RJ, Renz H. (Eds.) *Proceedings of the 10th International Symposium On Dental Morphology*, Berlin, Sept. 6-10, 1995. "M" Marketing Services. C. & M. Brünne GbA, Berlin, 22-26.

Peter K (1920). *Die Zweckmäßigkeit in der Entwicklungsgeschichte. Eine finale Erklärung embryonaler und verwandter Gebilde und Vorgänge*. Springer, Berlin.

Peters S, Strassburg M (1967). Zur Morphogenese der Zahnleiste. Histologische und entwicklungsphysiologische Untersuchungen über die frühesten Differenzierungsphasen der Zahnleiste beim Kaninchen. *Dtsch Zahnärztl Z* 22, 346-355.

Preuss F (1953). Zur Entwicklungsdynamik der Zahnleiste beim Menschen. *Acta Anat* 18, 283-295.

Proff P, Römer P (2009). The molecular mechanism behind bone remodelling: a review, *Clin Oral Investig* 13, 355-362.

Radlanski RJ (1993). *Contributions to the development of human deciduous tooth primordia*. Quintessence Publishing Co. Inc., Chicago Berlin London Tokyo Moscow Prague Sofia Warsaw.

Radlanski RJ (1995). Morphogenesis of human tooth primordia: the importance of 3D computer-assisted reconstruction. *Int J Dev Biol* 39, 249-256.

Radlanski RJ (2003). Prenatal Craniofacial Morphogenesis. 4D Visualization of Morphogenetic Processes. *Orthodont Craniofac Res* 6 (Suppl. 1), 89-94.

Radlanski RJ (2005). The Creation of Tooth Form. In: Zadzińska, E. (Ed.). *Current*

Trends in Dental Morphology Research, Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego, Łódź, 421-437.

Radlanski RJ. (2011). *Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie*, Quintessenz, Berlin.

Radlanski RJ, Jäger A (1990). Computergestützte 3-D-Rekonstruktionen zur Darstellung embryonaler Gestaltentwicklung. Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Teratologie (IV). *Wiss Z Ernst-Moritz-Arndt-Univ. Med. Reihe, Greifswald* 39, 68-70.

Radlanski RJ, Jäger A (1991). Zur Lage und Ausdehnung von Epitheleinsenkungen neben Vestibularleiste und Zahnleiste. *Dtsch Zahnärztl Z* 46, 305-308.

Radlanski RJ, Jäger A (1992). Computer-aided 3D-reconstructions (software: HIS-TOL) in human embryology applied to tooth morphogenesis. Advantages and limitations. In: Smith, P. and Tchernov, E. (Eds.) *Structure, Function and Evolution of Teeth*. Freund Publishing Ltd., London Tel Aviv, 275-293.

Radlanski RJ, Renz H (2006). Genes, Forces, and Forms. Mechanical Aspects During Prenatal Craniofacial Development. *Dev Dy* 235, 1219-1229.

Radlanski RJ, Renz H (2010). An atlas of prenatal development of the human orofacial region. *Eur J Oral Sci* 118, 321-324.

Radlanski RJ, Renz H, Kalinke U, Tsengel-saikhan N, Konietzny M, Schuster F, Ditscher S, Zimmermann C (2010a). Prenatal Formation of the Maxillary and Mandibular Alveolar Bone in Humans. *Bulletin du Groupement International pour la Recherche Scientifique en Stomatologie et Odontologie* 49, 113-115.

Radlanski RJ, Renz H, Matalova E, Han SM, Leckzik V, Wehofsky R, Mey R (2010b). Prenatal Formation of the Maxillary and Mandibular Alveolar Bone in Mice. Bulletin du Groupement International pour la Recherche Scientifique en Stomatologie et Odontologie 49, 116-119.

Radlanski RJ, Zikoll W, Lang R, Konzelmann I, Renz H (1995). From the histological serial section to computer-aided 3D-reconstruction and animation. In: Radlanski, R.J. and Renz, H (Ed.) Proceedings of the 10th International Symposium on Dental Morphology, Berlin, Sept. 6-10 1995. C. & M. Brünne GbR, Berlin, 111-115.

Röse C (1893). Über die erste Anlage der Zahnleiste beim Menschen. Anat Anz 8, 29-32.

Seidl W, Dietrich B, Steding G (1981). Untersuchung über einen Zusammenhang zwischen Form und Struktur. Verh Anat Ges 75, 469-470.

Starck D (1949). Blechschmidt E. Mechanische Genwirkungen. Biol Zentralbl 68, 498.

Steding G (1967). Die Ursachen der embryonalen Epithelverdickungen. Acta Anat. 68, 37-67.

Steding G, Jian Y (2010). The origin and early development of the nasal septum in human embryos. Ann Anat 192, 82-85.

Thesleff I, Sharpe P (1997). Signalling networks regulating dental development. Mech Develop 67, 111-123.

Wise GE, King GJ (2008). Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. J Dent Res 87, 414-434.

Autor

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ralf J. Radlanski,
Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie
Charité-Campus Benjamin Franklin
Aßmannshauser Strasse 4-6
D-14197 Berlin

Ektodermale Dysplasie. Teratogenese des Ektoderms – Ein Fallbericht

Anita Castro Laza, Jochen Fanghänel, Peter Proff

Einführung (Embryologie). Im Zeitraum der Embryonalperiode (4. bis 8. Entwicklungswoche) entstehen die drei Keimblätter Ektoderm, Mesoderm und Endoderm. Diese sind epitheliale Zellverbände, aus denen die Gewebe und Organe hervorgehen.

Die Anlage der Organe führt zu einem tiefgreifenden inneren und äußeren Gestaltswandel des Embryos. Eine Teratogenese der Struktur- und Organentwicklung hat auch die Entstehung von Syndromen zur

Folge. Da die meisten Organe aus mehreren Keimblättern (Abb. 1) entstehen, ist die Beurteilung ihrer Herkunft kompliziert und empirisch gewählt.

Aus dem Ektoderm entstehen das Oberflächenektoderm, Neuroektoderm sowie Kopf-Mesektoderm. Die Derivate des Oberflächenektoderms sind Epidermis, Haare, Nägel, Hautdrüsen, Zahnschmelz, Innenohr, Hypophysenvorderlappen, Augenlinse, Epithel von Mundhöhle, Nase, äußerer Gehörgang und After. Die ektodermale Dysplasie resultiert aus einer teratogenen Entwicklung des Oberflächenektoderms, an der verschiedene Strukturen beteiligt sind.

Unter dem Begriff *ektodermale Dysplasie* (ED) wird eine Gruppe hereditär bedingter Erkrankungen zusammengefasst, welche mit einer Hypoplasie der sich aus dem Ektoderm entwickelten Organe (Nägel, Drüsen, Haare, Zähne) assoziiert sind (Wynbrandt, 2008).

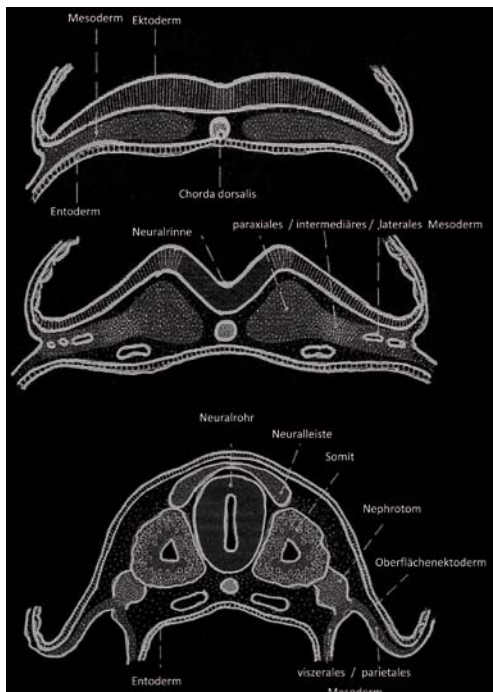


Abb. 1: Die dreiblättrige Keimscheibe im Querschnitt. Umzeichnung von M. Behr in Anlehnung an Fanghänel et al (2003).

Einteilung. Wir unterscheiden zwei Hauptformen, die hidrotische und die hypohidrotische (anhidrotische) ektodermale Dysplasie. Die *hidrotische ektodermale Dysplasie* ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein muköser Drüsen und somit der Fähigkeit der Person zu schwitzen und ihre Körpertemperatur zu regulieren. Sie wird autosomal dominant vererbt und es können beide Geschlechter betroffen sein (Borg et al., 1977).

Die Diagnose der *hypohidrotischen / anhidrotischen ektodermalen Dysplasie* wird in der Regel vor dem zweiten Lebensjahr gestellt.

Die Kinder können auf Grund der Unfähigkeit zu schwitzen, hohe, lebensbedrohliche Fieberschübe erleiden. Die Aplasie der mukösen Drüsen des Respirationstraktes kann zu rezidivierenden Infektionen und Dyspnoe führen (Gorlin et al., 1990).

Gemeinsame Symptome beider Formen sind spärliche Kopf- und Körperbehaarung (Hypotrichie), Nagelveränderungen (Nageldystrophie), Zahnanomalien (Unregelmäßigkeiten der Zahnanlagen in den verschiedensten Ausprägungsgraden), fehlende Zähne bzw. Zahnunterzahl (Anodontie, Hypodontie, Oligontie) und reduzierte Fähigkeit zum Schwitzen (Hypohidrose) mit erhöhtem Risiko für Hyperthermie (Gorlin et al., 1990).

Die hypohydrotischen ektodermalen Dysplasien sind gekennzeichnet durch ein weiches, trockenes und dünnes Hautbild. Es kann eine zunehmende Pigmentierung um Mund und Augen auftreten (Wynbrandt, 2008).

Auf Grund der fehlenden mukösen Drüsen kommt es zu Atrophie der nasalen Mucosa mit ausgeprägter Krustenbildung. Des Weiteren treten aus demselben Grund im Bereich des Respirationstraktes rezidivierende Infektionen und Dyspnoe auf. Die Aplasie der mukösen Drüsen nimmt Einfluss auf die Salivation und lakrimale Sekretion (Gorlin et al., 1990).

Zahnanomalien. Die vorhandenen Zähne sind im Frontzahnbereich oft *zapfenförmig* und / oder *dysplastisch* (Abb. 3). Häufig sind die Zähne im Seitenzahnbereich kleiner bei nicht betroffenen Patienten. Durch das Fehlen von Zähnen wird der Alveolarknochen in diesen Regionen nicht ausgebildet (Gorlin et al., 1990). Daraus resultiert eine verminderte untere Gesichtshöhe (Abb. 2), wohin das Wachstum des Viszerokraniums nicht betroffen ist (Nomura et al., 1993).

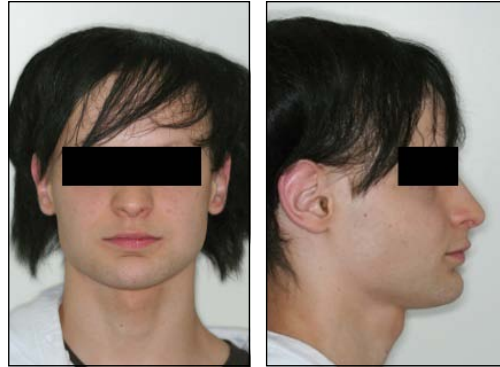


Abb. 2: Extraorale Aufnahmen (Patient trägt eine Perücke).

Falldarstellung. Der Patient (Abb. 2) zeigte typische Merkmale der *ektodermalen Dysplasie*: spärliche Kopf- und Körperbehaarung (Hypotrichose), Zahnanomalien, fehlende Zähne (Oligodontie) und reduzierte Fähigkeit zum Schwitzen (Hypohidrose) mit erhöhtem Risiko für Hyperthermie. Die Finger- und Fußnägel sind unauffällig. Zur Familienanamnese wurde berichtet, dass bei dem Bruder des Patienten, der Mutter und drei Brüdern der Mutter ebenfalls Zahnnichtanlagen bekannt seien.

Nach der Erstvorstellung des Patienten in der Poliklinik für Kieferorthopädie des Universitätsklinikums Regensburg und der Erstellung der kieferorthopädischen diagnostischen Unterlagen wurde der Patient zwecks Abklärung der Verdachtsdiagnose - ektodermale Dysplasie - in das Zentrum für Humangenetik des Universitätsklinikums Regensburg überwiesen.

Durchgeführte molekulargenetische Diagnostik. Die durchgeführten Untersuchungen waren Sequenzierungen ED1-Gen Exon 3-9 inkl. flankierender Intronsequenzen, (Genbank accession No. NM_001399.4) (Tab. 1).

Die durchgeführte *Mutationsanalyse* ergab im Exon 5 des Ed 1-Gens eine komplexe

Tab. 1: Nachgewiesene Genveränderungen.

Gen	Position	Veränderung	Effekt auf Proteinebene	Interpretation
ED 1	Exon 5	c.533_552delinsCTGAA/hemizygot	Lys178_Pro184delinsTheGlu/hemizygot	Hemizygot Mutation

Sequenzveränderung mit Deletion von 20 bp und Insertion eines neuen Sequenzmotivs von 5 bp (c.533_552delinsCTGAA') im hemizygoten Zustand, welche zu einer in-frame Mutation mit verkürzter Proteinsequenz des vorherzusagenden veränderten Genprodukts führt. Das Vorliegen dieser Mutation im hemizygoten Zustand wurde durch Sequenzierung eines unabhängigen PCR-Produktes einer neuen DNA-Präparation bestätigt. Bei Vorliegen typischer klinischer Zeichen sichert der erhobene Befund die Diagnose einer ED 1-assoziierten ektodermalen Dysplasie (Humangenetisches Gutachten des Zentrums für Humangenetik Regensburg).

Kieferorthopädischer Befund. Das kieferorthopädische Leitsymptom bei dem Patienten stellte die Oligodontie mit Formanomalien der OK-Frontzähne (Abb. 3) bei ektodermaler Dysplasie dar.

Die *kephalometrische Auswertung* ergab einen tendenziell retrognathen Oberkiefer und einen tendenziell prognathen Unterkiefer bei mesiobasal-sagittaler Kieferrelation. Es lag anteriore Rotation der Ober- und Unterkiefer bei konvergierenden Kieferbasen vor. Der Gesichtsschädel zeigte einen horizontalen Aufbau.

Auf der Panoramaschichtaufnahme waren Aplasien von 13 Zahnanlagen zu erkennen: 18, 14, 12, 22, 24, 34, 33, 32, 31, 41, 42, 43 und 44. Weiterhin sind Pfahlwurzeln an den Zähnen 17, 16, 26, 27, 37 und 47 auffällig. Die *Modellanalyse* ergab eine Mesiorotation von 26 und Vorwanderungen im II. Quadranten. Die OK-Font wies einen Lückenstand auf. Die Zähne 13, 11, 21

und 23 befanden sich in Supraposition. Es zeigte sich geringfügiges transversales Defizit im OK. Die Zähne 25/35 befanden sich im Kreuzbiss.

Die Beurteilung des *extraoralen Profilverlaufs* ergab ein nach vorne schiefes Vorge-sicht. Weitere Befunde in der Norma lateralis waren die negative Lippentreppe und die ausgeprägte Supramentalfalte. In der Norma frontalis zeigte sich eine rechteckige Gesichtsform mit verkleinertem unteren Gesichtsdrittel.

Epikrise. Das Ziel der kieferorthopädischen Behandlung ist die *Lückenöffnung* für die implantatprothetische Versorgung der Zähne 14, 12, 22 und 24. Ferner soll der *Kreuzbiss* bei den Zähnen 25/35 über-stellt werden. Nach abgeschlossener kieferorthopädischer Behandlung erfolgen die augmentativen, implantologischen und prothetischen Behandlungsmaßnahmen in OK und UK. Der Patient befindet sich derzeit in laufender kieferorthopädischer Behandlung.



Abb. 3: Intraorale Aufnahmen.



Abb. 4: Panoramaschichtaufnahme.



Abb. 5: Fernröntgenseitenbild.

Gorlin R J, Cohen M M, Levin L S (1990). Syndromes of the Head & Neck. 3rd Ed, 451-456.

Nomura S, Hasegawa S, Noda T, Ishioka K (1993). Longitudinal study of jaw growth and prosthetic management in a patient with ectodermal dysplasia and anodontia. Int J Paediatr Dent 3, 29-38.

Paschos E, Huth K, Rudzki-Janson I, Hickel R (2004). Ektodermale Dysplasie – eine Literaturübersicht. Dtsch Zahnärztl Zschr 59, 487-491.

Wynbrandt J, Ludman M D (2008). The encyclopedia of genetic disorders and birth defects. Facts on File, New York, 136-137.

Literatur

Borg P, Midtgaard M (1977). Ectodermal dysplasia: report of four cases. ADDC J Dent Child 44, 314-319.

Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R (Hrsg.) (2003). Waldeyer, Anatomie des Menschen. 17. Aufl. De Gruyter, Berlin, New York, 143.

Autoren

OÄ Dr. med. dent. Anita Castro Laza,
Prof. Dr. med. Jochen Fanghänel,
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Proff,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
D-93053 Regensburg

Der Mensch als genetisches Mosaik – Epidermale Nävi

Christian Hafner

Einleitung. Unter einem *genetischen Mosaik* versteht man prinzipiell das Vorhandensein von mindestens zwei verschiedenen Zellpopulationen mit unterschiedlicher genetischer Information in einem Organismus. Genetische Mosaik kann prinzipiell in allen Organen und Gewebetypen auftreten, in der Haut lassen sie sich allerdings aufgrund der guten Sichtbarkeit und Zugänglichkeit besonders gut studieren. Die epidermalen Nävi stellen dabei ein Paradebeispiel für ein genetisches Mosaik dar.

Klinisches Erscheinungsbild. Epidermale Nävi sind kongenitale prinzipiell *gutartige Fehlbildungen* bzw. Hamartome, die von Geburt an sichtbar sind oder sich in den ersten Lebensjahren manifestieren. Klinisch zeigen sie sich als meist streifig angeordnete, bräunlich-verruköse Hautveränderungen, die typischerweise den sogenannten Blaschkolinien folgen, die von Alfred Blaschko (1858-1922) erstmals beschrieben wurden. Sie entsprechen vermutlich der Wanderungsrichtung der epidermalen Stammzellen während der Embryogenese. Rudolf Happle hatte postuliert, dass es sich bei den epidermalen Nävi um genetische Mosaik handeln muss (Happle und Rogers, 2002).

Einteilung. Nach Happle (Happle und Rogers, 2002) unterscheiden wir *organoide* und *nicht-organoide* epidermale Nävi. Erstere bestehen aus Hamartomen der Hautanhangsgebilde (Talgdrüsen, Schweißdrüsen, usw.), der häufigste und bekannteste Vertreter ist der Nävus sebaceus. Nicht-organoide epidermale Nävi entstehen dagegen durch eine Hyperpla-

sie der epidermalen Keratinozyten ohne Beteiligung der Hautadnexe. Typischer Vertreter ist der sog. keratinozytäre epidermale Nävus. Epidermale Nävi können auch mit Fehlbildungen anderer Organe (z.B. Skelettsystem, Gehirn, Auge) sowie dem Auftreten von (malignen) Tumoren assoziiert sein, in diesem Fall spricht man dann von *epidermalen Nävussyndromen*. Die den verschiedenen epidermalen Nävi zu Grunde liegenden Genmutationen waren lange Zeit unbekannt.

Ätiologie. Wir konnten in den letzten Jahren die genetische Ursache einiger epidermaler Nävi aufklären. Bei den nicht-organoide keratinozytären epidermalen Nävi spielen *Mutationen* in den Genen *FGFR3*, *PIK3CA*, *HRAS*, *KRAS* und *NRAS* eine wichtige Rolle (Hafner et al., 2006; Hafner et al., 2007; Hafner et al., 2012). Bei diesen Mutationen handelt es sich um heterozygote Punktmutationen, die zu einer dauerhaften Aktivierung der abhängigen Signalwege führen und damit z.B. eine gesteigerte Proliferation der betroffenen Gewebe bewirken. Die Mutationen liegen dabei im Mosaik vor, d.h. sie finden sich nur in der läsionalen Haut, während nicht betroffene Haut und andere Gewebe in der Regel keine Mutation aufweisen. Die Mutationen werden deshalb als kausal für das Entstehen der *kongenitalen Fehlbildungen* angesehen. Bei den *epidermalen Nävussyndromen* liegt vermutlich ein ausgedehnteres Mosaik vor, dass neben der Haut auch andere Organe mit erfasst. Die Mutationen entstehen während der Embryogenese (postzygotische Mutationen), alle Zellen, die sich von der mutierten Zelle ableiten, tragen dann ebenfalls die

Mutation. Der Zeitpunkt des Auftretens der postzygotischen Mutation, der Grad der Aktivierung des Signalwegs, sowie der durch die Mutation betroffene Zelltyp (Differenzierungspotential) bestimmen letztendlich den resultierenden klinischen Phänotyp. Beim Nävus sebaceus identifizierten wir *HRAS* und *KRAS* Mosaik-Mutationen als Ursache (Groesser et al., 2012). Diese Mutationen finden sich auch in den sekundären Tumoren, die auf den Nävi sebacei entstehen können. Zudem konnten wir einen Patienten mit einem systematisierten keratinozytären epidermalen Nävus analysieren, der bereits in jungem Alter Blasenkrebs entwickelte. Wir konnten hier zeigen, dass sowohl im epidermalen Nävus der Haut als auch im Blasenkarzinom die gleiche *HRAS* Mutation vorlag. Offenbar hat bei diesem Patienten das *HRAS* Mutations-Mosaik in der Harnblase zum Entstehen des Tumors prädisponiert (Hafner et al., 2011).

Schlußfolgerungen. Viele epidermale Nävi werden nach den neuen molekulargenetischen Erkenntnissen der letzten Jahre durch aktivierende *Mosaik-Mutationen* im Ras-Raf-MAPK- und PI3K-Akt-Signalweg verursacht. Ein Teil der epidermalen Nävi kann daher als sogenannte Mosaik-RASopathie betrachtet werden. Interessanterweise sind viele der Mutationen in der Keimbahn letal und können daher offensichtlich nur als Mosaik überleben. Es bleibt zu hoffen, dass diese neuen Erkenntnisse in Zukunft diagnostisch und auch therapeutisch für Patienten mit epidermalen Nävi genutzt werden können.

Literatur

- Groesser L, Herschberger E, Ruetten A, Ruivenkamp C, Lopriore E, Zutt M, Langmann T, Singer S, Klingseisen L, Schneider-Brachert W, Toll A, Real FX, Landthaler M, Hafner C (2012). Postzygotic *HRAS* and *KRAS* mutations cause nevus sebaceous and Schimmelpenning syndrome. *Nat Genet* 44, 783-787.
- Hafner C, van Oers JM, Vogt T, Landthaler M, Stoeck R, Blaszyk H, Hofstaedter F, Zwarthoff EC, Hartmann A (2006). Mosaicism of activating *FGFR3* mutations in human skin causes epidermal nevi. *J Clin Invest* 116, 2201-2207.
- Hafner C, López-Knowles E, Luis NM, Toll A, Baselga E, Fernández-Casado A, Hernández S, Ribé A, Mentzel T, Stoeck R, Hofstaedter F, Landthaler M, Vogt T, Pujol RM, Hartmann A, Real FX (2007). Oncogenic *PIK3CA* mutations occur in epidermal nevi and seborrheic keratoses with a characteristic mutation pattern. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 13450-13454.
- Hafner C, Toll A, Gantner S, Mauerer A, Lurkin I, Acquadro F, Fernández-Casado A, Zwarthoff EC, Dietmaier W, Baselga E, Parera E, Vicente A, Casanova A, Cigudosa J, Mentzel T, Pujol RM, Landthaler M, Real FX (2012). Keratinocytic epidermal nevi are associated with mosaic RAS mutations. *J Med Genet* 49, 249-253.
- Hafner C, Toll A, Real FX (2011). *HRAS* Mutation Mosaicism Causing Urothelial Cancer and Epidermal Nevus. *N Engl J Med* 365, 1940-1942.
- Happle R, Rogers M (2002). Epidermal nevi. *Adv Dermatol* 18, 175-201.

Autor

Prof. Dr. med. Christian Hafner,
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

Ätiologie und Klinik der Dysostosis cleidocranialis und in vitro Untersuchung zur Biomineralisation von RUNX2^{+/-}-Osteoblasten

Peter Proff, Jochen Fanghänel, Helmut Hösl, Piero Römer

Einleitung. Die *Dysostosis cleidocranialis* ist eine angeborene und seltene Erkrankung, die mit einer Inzidenz von 1:1.000.000 auftritt (Garg und Agrawal, 2008). Eine heterozygote Mutation im *runx-related 2* (Runx2) Gen, die autosomal-dominant vererbt wird, ist die ätiologische Ursache dieser Erkrankung (Mundlos et al., 1997; Otto et al., 1997). Die Dysostosis cleidocranialis manifestiert sich in einer Reihe von skelettalen, kraniofazialen Fehlbildungen, wie Brachyzephalie, jahre- bis lebenslang offenen Fontanellen, einer Aplasie bzw. Hypoplasie der Clavikula, Osteopenie bzw. Osteoporose, hochgradiger Zahnüberzahl und verzögertem Durchbruch der Zähne, sowie Hypoplasie des Gesichtsschädels und weiterer Anomalien (Abb. 1a-c) (Garg und Agrawal, 2008). Was die *Häufigkeit* dentaler bzw. kieferorthopädischer Befunde anbelangt, so dominieren hier überzählige und nicht durchgebrochene Zähne sowie eine Mesialbisslage (Cooper et al., 2001). Der erste therapeutische Versuch zur kieferorthopädischen Einstellung retinierter Zähne bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis wurde im deutschsprachigen Raum durch Felix Ascher in den fünfziger Jahren beschrieben (Ascher, 1953, 1958). Je nach Kasuistik muss bezüglich der dentalen Therapiestrategie individuell entschieden werden. Der Zeitpunkt für die Entfernung der überzähligen Zahnkeime ist günstig, wenn die Wurzelentwicklung der einzuordnenden Zähne etwa zur Hälfte bis zu zwei Drittel abgeschlossen ist, da bei guter Keimlage auch eine Spontaneinstellung

möglich sein kann. Die Entscheidung, welche Zähne entfernt bzw. eingestellt werden, wird idealerweise intraoperativ vom Kieferorthopäden und Kieferchirurgen getroffen. Bezüglich der skelettalen Befunde ist häufig aufgrund der Ausprägung ein *kieferorthopädisch/kieferchirurgisches Vorgehen* zur Bisslagekorrektur nach Wachstumsabschluss angezeigt. Neben der symptomalen Behandlung von Dysostosis cleidocranialis-Patienten stellt sich die Frage, inwieweit ein therapeutischer Ansatz durch pharmakologische Beeinflussung der Biomineralisation und damit eine Verminderung der vollen Ausprägung sinnvoll sein kann.

Strontiumranelat ist ein Anti-Osteoporosemittel, welches im Gegensatz zu den Medikamenten der Bisphosphonatgruppe einen anabolen und katabolen Einfluss auf den Knochenmetabolismus ausübt (Neuprez et al., 2008). Das Strontiumranelatmolekül besteht aus zwei Strontiumionen und einer organischen Säure, die den pharmakokinetischen Effekt verbessert. Ähnlich wie das Kalziumion hat das Strontiumion einen divalenten Charakter und gehört zur Gruppe der Erdalkalimetalle. Es verfügt über die Eigenschaft, den Kalzium-sensitiven Rezeptor zu aktivieren, dessen Stimulation eine erhöhte Osteoblastenproliferationsaktivität und Knochenbildung induziert (Chattopadhyay et al., 2007). Verschiedene Untersuchungen weisen auch darauf hin, dass Strontiumranelat die Bildung von Osteoprotegerin (OPG) und Receptor Activator of Nuclear

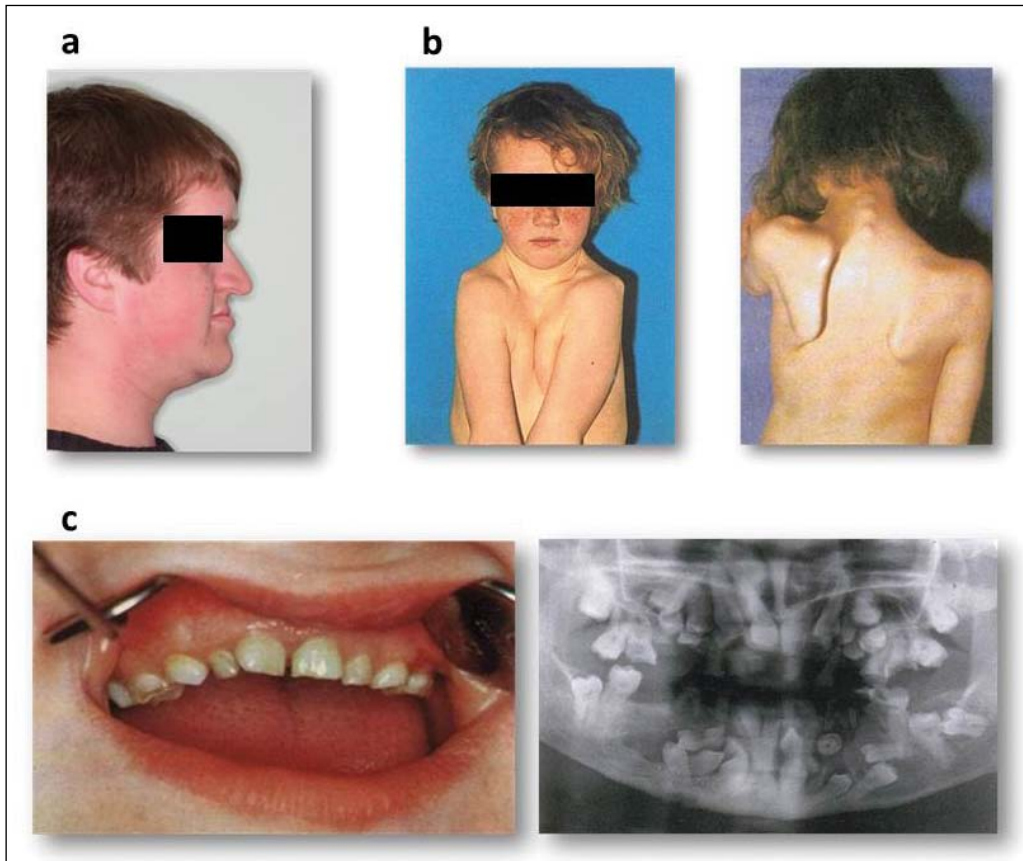


Abb. 1: Darstellung klinischer Symptome der Dysostosis cleidocranialis: (a) Mittelgesichtshypoplasie und Pseudoprognathie, (b) Schultergelenkshypermobilität durch fehlende Anlage der Clavicula, (c) charakteristische Milchzahnpersistenz und verlagerte und retinierte Zähne sowie hyperdonte Zähne im Frontbereich.

Factor kappa B-Ligand (RANKL), zwei Faktoren, welche die Differenzierung von Osteoklasten beeinflussen, in Osteoblasten verändert (Brennan et al., 2009). Die Abnahme von RANKL im Verhältnis zu seinem Antagonisten OPG bewirkt eine verringerte Osteoklastogenese (Proff und Römer, 2009). Tierexperimentelle Befunde konnten ebenfalls demonstrieren, dass Strontiumranelat den Knochenverlust in ovariectomierten Ratten aufhält und sogar eine verstärkte Knochenbildung hervorruft (Marie et al., 1993). Inwieweit die Knochenbildung bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis durch Strontium-

ranelat beeinflusst werden kann, wurde bisher noch nicht untersucht.

Die Zielsetzung unserer Untersuchung war es deshalb zu analysieren, ob die Verabreichung von Strontiumsalz zu einer Verbesserung der Biomineralisierungsleistung und Expression von knochenspezifischen Genen führt. Diese Studie dient somit dem Zweck, einen möglichen therapeutischen Ansatz zur pharmakologischen Behandlung der Krankheitssymptome von Dysostosis cleidocranialis zu überprüfen.

Tab. 1: Übersicht über die verwendeten PCR-Primer für die quantitative PCR.

Oligonucleotides	5'-Sequence-3'
Glyceraldehyd-3-phosphate-fwd	5'-TCCCTGAGCTGAACGGGAAG-3'
Glyceraldehyd-3-phosphate-rev	5'-GGAGGAGTGGGTGTCGCTGTA-3'
osteocalcin-fwd	5'-GGAGGGCAGCGAGGTAGTGA-3'
osteocalcin-rev	5'-ACCCTAGACCGGGCCGTAGA-3'
bone sialoprotein-fwd	5'-AGCAGCGGAGGAGACAATGG-3'
bone sialoprotein-rev	5'-ACGGTGGTGGTTTTCCCAA-3'

Material und Methoden. *Gewinnung primärer Zellen.* Primäre Runx2^{+/-}-Osteoblasten wurden aus alveolären Knochenstücken von einem Patienten mit Dysostosis cleidocranialis, der sich einem Eingriff an der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie unterzogen hatte, isoliert. Eine Erlaubnis durch die zuständige Genehmigungsbehörde sowie eine Einwilligungserklärung des Patienten nach erfolgter Aufklärung lag vor. Die genomische DNA von diesem Patienten wurde ansequenziert und eine Mutation im Exon 1 der runt-Domäne nachgewiesen. Der Patient zeigte charakteristische Symptome dieser Erkrankung, wie überzählige Zähne, Brachycephalie, usw. Die gewonnenen Zellen wurden in einem Osteoblasten-Wachstumsmedium angereichert und kultiviert, die mit 50 µg/ml Ascorbinsäure und 10%igem hitzeinaktivierten fetalen Kälberserum supplementiert wurde. Um die Effekte von Strontium mit Runx2^{+/-}-Osteoblasten vergleichen zu können, verwendeten wir als Referenz Osteoblasten von gesunden bzw. morphologisch unauffälligen Patienten, die wir von der Klinik für Orthopädie der Universität Regensburg erhalten hatten.

RNA-Isolation und RT-real time PCR. Adhärenente Zellen wurden nach 28tägiger Inkubation der Zellen mit 3 mM SrCl₂ in 1 ml Tri-Reagent (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO,

USA) aufgenommen. Die Gesamt-RNA wurde nach Herstellerangaben extrahiert. Die erhaltene Gesamt-RNA wurden mit einem Picodrop µl-Spektralphotometer (Picodrop LTD., Hinxton, UK) bei 260 nm quantifiziert. 500 ng RNA wurden für die cDNA-Synthese verwendet (QuantiTect Reverse Transkriptase, Qiagen, Hilden, Deutschland). Mittels einer Real time PCR wurde die Glycerinaldehyd-3-phosphatdehydrogenase (GAPDH), sowie die Osteoblastenmarkergene, Osteokalzin und Bone Sialoprotein (Tab. 1) mit dem DyNamo Sybr Green-PCR Kit von Finnzymes (Vaanta, Finnland) in einem Real time-Thermocycler (ABI7000) amplifiziert. Der Amplifikationsprozess beinhaltete eine initiale Denaturierung bei 95°C für 10 min, gefolgt von 40 PCR-Zyklen mit jeweils 95°C für 10s und 65°C für 30s. Nach der PCR-Amplifikation wurden die PCR-Produkte mit einer Agarose-Gelelektrophorese analysiert, um die Primerspezifität nachzuweisen (Abb. 2). Die Genexpression wurde nach der Methode von Livak und Schmittgen (2001) bestimmt.

Fluoreszenzmarkierung und Quantifizierung von Hydroxyapatitaggregaten. Runx2^{+/-}- und Runx2^{+/+}-Osteoblasten wurden in einer 96-Well-Zellkulturplatte mit 4000 Zellen pro Well ausgesät. Diese Zellen wurden jeweils mit oder ohne 3 mM SrCl₂ für 28

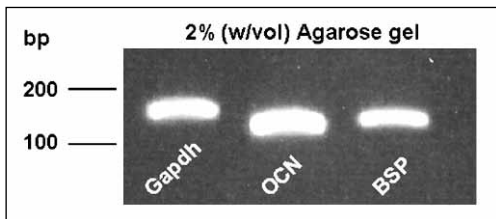


Abb. 2: PCR-Produkte von OCN und BSP-1 in einem 2%igen Agarosegel zeigen eine hohe Amplifikationsspezifität.

Tage in einem Zellinkubator bei 37°C inkubiert. Nach der Kultivierung wurden die Zellen mit einem Fluoreszenzfärbemittel (OsteoImage Mineralization Assay, Lonza, USA) angefärbt, um Hydroxyapatit in den Mineralisationsaggregaten nachweisen zu können. Die fluoreszenzmarkierten mineralisierten Aggregate wurden mit einem Fluoreszenzmikroskop nachgewiesen. Die quantitative Bestimmung der Fluoreszenz erfolgte mit einem ELISA-Fluoreszenzplattenlesegerät (Mod. Genion, Fa. Tecan, Crailsheim, Deutschland) unter Verwendung geeigneter Filter (492/520 nm).

Zellwachstumsanalyse. 20.000 Zellen pro Well wurden in einer Sechswellplatte in An- bzw. Abwesenheit von 3 mM SrCl_2 ausgesät. Nach drei, sechs und neun Tagen wurden die Zellen trypsinisiert und mit einer Neubauer-Zählkammer unter einem Mikroskop ausgezählt.

WST-1 Assay. Osteoblasten wurden in einer 96 Well-Zellkulturplatte bei einer Konzentration von 2800 Zellen pro Well in 100 μl Zellkulturmedium in An- bzw. Abwesenheit von 3 mM SrCl_2 ausgesät. Nach drei, sechs und neun Tagen Wachstum erfolgte die Zugabe von jeweils 10 μl wasserlöslichem Tetrazoliumsalz-1 (WST-1) zu den Wells. Die Zellen wurden für 2h bei 37°C in einem Zellinkubator weiter inkubiert. Die Bestimmung der Zellviabilität erfolgte mit einem ELISA-Plattenlesegerät bei einer Wellenlänge von 450 nm.

Statistische Analyse. Die erhaltenen Daten wurden mit der SPSS-Software 16.0 analysiert. Die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney U-Test überprüft. Ein p-Wert von 0,05 wurde als signifikanter Unterschied gewertet.

Ergebnisse. *RT-real time PCR Analyse.* Wir verwendeten zur Normalisierung der Genexpression GAPDH-mRNA, um die Expression der Zielgene BSP und OCN zu vergleichen. Die Behandlung der $\text{Runx2}^{+/-}$ -Osteoblasten mit 3 mM SrCl_2 führte zu einer verstärkten Genexpression von BSP und OCN (Abb. 3). Im Gegensatz dazu war keine signifikante Veränderung der Genexpression von BSP und OCN bei den $\text{Runx2}^{-/-}$ -Osteoblasten erkennbar (Abb. 3). *Hydroxyapatitquantifizierung.* Bone Sialoprotein und Osteokalzin sind wichtige Regulatoren der Hydroxyapatitbildung. Wir verglichen daher die Bildung von Hydroxyapatit in normalen Osteoblasten und Osteoblasten von dem Dysostosis cleidocranialis-Patienten. Die Fähigkeit zur Bildung von Hydroxyapatit durch Osteoblasten wurde zunächst qualitativ mit

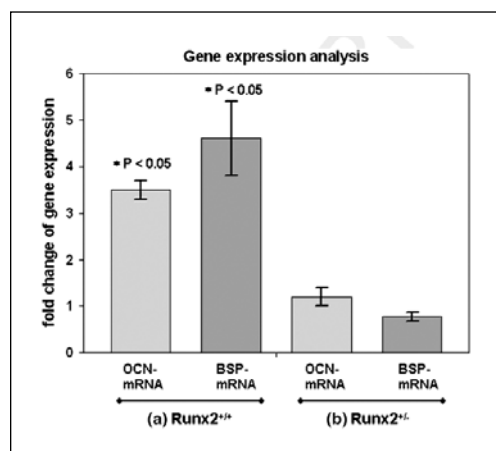


Abb. 3: Vergleich der Genexpression von OCN und BSP vor und nach der Behandlung mit 3 mM SrCl_2 bei (a) normalen Osteoblasten und (b) Osteoblasten von dem Dysostosis cleidocranialis Patienten.

Fluoreszenzmikroskopie nachgewiesen (Abb. 4a). Wir untersuchten weiterhin die Möglichkeit, ob die Behandlung mit 3 mM SrCl_2 zu einer gesteigerten Bildung von Hydroxyapatit in $\text{Runx2}^{+/-}$ - und $\text{Runx2}^{-/-}$ -Osteoblasten führt. Die höchste Intensität von fluoreszenzmarkiertem Hydroxyapatit konnten wir mit SrCl_2 -behandelten $\text{Runx2}^{+/-}$ -Osteoblasten nachweisen (RFU 492/550nm= 22.118 ± 2.030 , Abb. 4b), während unbehandelte Osteoblasten eine schwächere Fluoreszenzintensität (RFU 492/550nm= 9.665 ± 2.567) aufwiesen (Abb. 4b). Erwartungsgemäß konnten wir die geringste Fluoreszenzintensität bei unbehandelten $\text{Runx2}^{-/-}$ -Osteoblasten (RFU 492/550nm= 5.425 ± 744) nachweisen. Durch die Behandlung mit

SrCl_2 konnte eine verbesserte Bildung von Hydroxyapatit demonstriert werden (RFU 492/550 nm= 12.553 ± 2.932).

Proliferationsanalyse von $\text{Runx2}^{+/-}$ -Osteoblasten in Gegenwart von SrCl_2 . Um nachzuweisen, ob die verstärkte Hydroxyapatitbildung in strontiumbehandelten $\text{Runx2}^{+/-}$ -Osteoblasten durch ein verstärktes Zellwachstum zustande kam, prüften wir die Wachstums- und metabolische Aktivität dieser Zellen in Gegenwart von Strontium. Wir fanden signifikante Veränderungen der Zellzahl nach drei, sechs und neun Tagen in Gegenwart von 3 mM SrCl_2 vor (Abb. 5). Ebenso konnten wir in Gegenwart von Strontium eine erhöhte metabolische Aktivität der Zellen feststellen (Abb. 6).

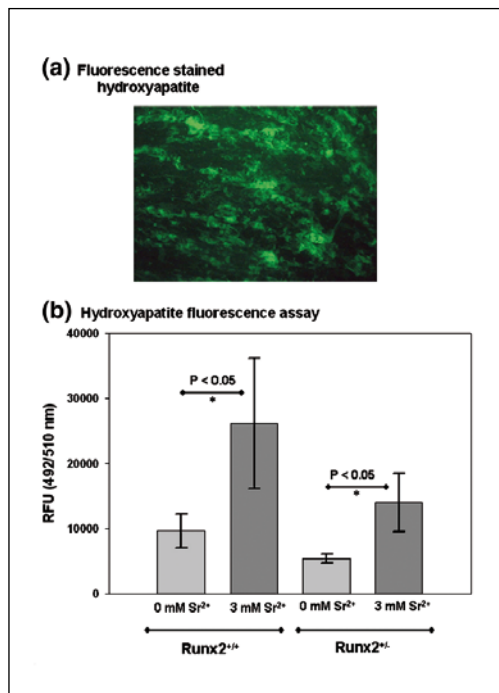


Abb. 4: Nachweis der Hydroxyapatitbildung. (a) Qualitativer Nachweis fluoreszenzmarkierten Hydroxyapatit in einer Osteoblastenzellkultur. (b) Vergleich der Biomineralisierungsleistung von $\text{Runx2}^{+/-}$ - und $\text{Runx2}^{-/-}$ -Osteoblasten mit und ohne Strontiumapplikation.

Diskussion. Der Transkriptionsfaktor *Runx2* ist essentiell für die Differenzierung der Osteoblasten und Expression osteoblasten-spezifischer Gene, sowie der Knochenbildung (Karsenty, 2008). Heterozygote Mutationen von *Runx2* führen zu Knochenbildungsstörungen, Osteoporose sowie zu kraniofazialen und dentoalveolären Fehlbildungen (Cohen, 2009). *Strontium* ist ein Erdalkalimetall welches für die

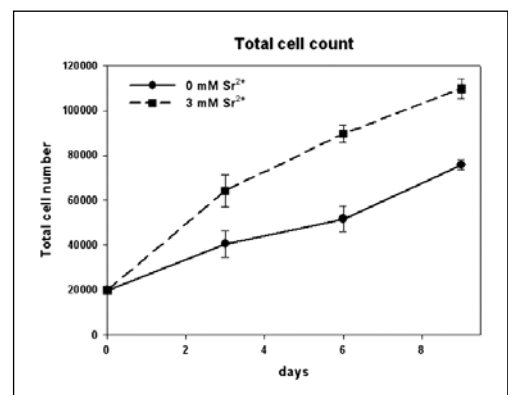


Abb. 5: Vergleich der Proliferationsaktivität von $\text{Runx2}^{+/-}$ -Osteoblasten mit und ohne Applikation von 3 mM SrCl_2 .

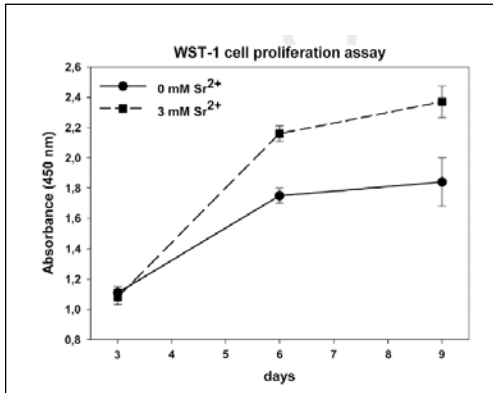


Abb. 6: Vergleich der Zellviabilität durch einen WST-1 Assay mit Runx2^{+/-}-Osteoblasten in An- bzw. Abwesenheit von 3 mM SrCl₂.

Prävention und Behandlung von Osteoporose eingesetzt wird, aufgrund der Fähigkeit die Osteoblastenproliferation und Bildung von Knochen zu stimulieren (Caverzasio, 2008; Brennan et al., 2009). Diese besonderen Eigenschaften veranlassten uns in dieser in vitro Studie nachzuprüfen, inwieweit eine verbesserte Biomineralisierung und Expression von Knochenmatrixproteinen durch Strontiumionen bei Runx2^{+/-}-Osteoblasten hervorgerufen werden können. Für diese Studie verwendeten wir Strontiumchlorid, welches im Gegensatz zu Strontiumranelat sehr gut wasserlöslich ist und auf sehr ähnliche Weise den Knochenstoffwechsel beeinflusst und daher für den Einsatz in der Zellkultur gut geeignet ist (Lymperi et al., 2008). Zur Evaluierung der Genexpression verwendeten wir Bone Sialoprotein und Osteokalzin. *Osteokalzin* ist ein nichtkollagenes Knochenprotein, welches durch Osteoblasten gebildet wird und ein Serummarker für die Knochenneubildung ist und möglicherweise eine regulative Rolle in der Knochenmineralisierung ausübt (Boskey et al., 2008). *Bone Sialoprotein*, ein nichtkollagenes Glykoprotein, das ebenfalls von Osteoblasten gebildet wird, ist Bestandteil mineralisierter Gewebe und

Initiator der Hydroxyapatitkristallisation (Gordon et al., 2007). In unserer Untersuchung fanden wir eine drei bis vierfache Hochregulation der Genexpression von Osteokalzin und Bone Sialoprotein in normalen Osteoblasten nach Strontiumbehandlung vor. Hingegen konnte die Expression von diesen Knochenmarkergenen durch die Strontiumapplikation in Runx2^{+/-}-Osteoblasten nicht stimuliert werden.

Um die Bildung mineralisierter Aggregate in der Osteoblastenzellkultur bestimmen zu können, verwendeten wir einen Fluoreszenzfarbstoff, der direkt an die Hydroxyapatitkristalle bindet und unempfindlich gegenüber störenden Kalzium- bzw. Strontiumionen ist. Der direkte Vergleich der Hydroxyapatitbildung zwischen den Osteoblasten eines Dysostosis cleidocranialis-Patienten sowie von normalen Osteoblasten zeigte, dass die Biomineralisierungsleistung in Runx2^{+/-}-Osteoblasten erheblich gestört ist. Die Stimulation mit SrCl₂ bewirkt bei beiden Zellkulturen eine verbesserte Bildung von Hydroxyapatitkristallen in der Zellkultur. Die Steigerung der Biomineralisierungsleistung könnte einerseits durch die Hochregulation der Knochenmatrixproteine Osteokalzin und Bone Sialoprotein in normalen Osteoblasten hervorgerufen sein. Andererseits bewirkt die Applikation von Strontium eine Aktivierung der Protein-Kinase-C/Protein-Kinase D Signalkaskade, die zu einer Steigerung der Zellproliferationsaktivität führen soll (Canalis et al., 1996; Caverzasio et al., 2008). Diesen Effekt auf die Zellproliferationsaktivität konnten wir auch bei Runx2^{+/-}-Osteoblasten beobachten, die wir mit der Strontiumapplikation stimulierten. Das verbesserte Zellwachstum sowie die Steigerung der metabolischen Aktivität könnten ein möglicher Faktor sein, der zur Steigerung der Biomineralisierungsaktivität beigetragen hat.

Zusammenfassung. Wir konnten im Rahmen dieser Studie den *anabolischen Einfluss* von Strontium auf knochenbildende Zellen bestätigen. Insbesondere konnten wir nachweisen, dass Runx2^{+/-}-Osteoblasten durch Strontiumsalze stimuliert werden können, welches zu einer verbesserten *Biomineralisierungsleistung* führt. Die klinische Bedeutung unserer Untersuchung ist aufgrund der Verwendung von Zellkulturlinien noch erheblich limitiert, zeigt aber interessante Möglichkeiten dieses Medikaments auf. Weitere Untersuchungen zur Wirkung von Strontiumranelat mit gentechnisch-veränderten Runx2^{+/-}-Mäusen, die ähnliche Symptome wie Patienten mit Dysostosis cleidocranialis aufweisen, wären von hoher klinischer Relevanz, um nachzuweisen, ob die Verwendung von Strontiumranelat ein geeignetes Mittel ist, um die Symptome der Dysostosis cleidocranialis pharmakologisch zu behandeln.

Anmerkung der Verfasser

Teile dieser Arbeit wurden in Römer et al., 2011. Effect of Strontium on human Runx2^{+/-}-Osteoblasts from a patient with cleidocranial dysplasia. Eur J Pharmacol 654, 195-199 publiziert.

Literatur

Ascher F (1953). Die zahnärztliche Problemstellung bei Dysostosis cleidocranialis. Stoma 88, 5-6.

Ascher F (1958). Zur Lösung des zahnärztlichen Problems bei Dysostosis cleidocranialis. Dtsch Zahn-Mund-Kieferheilk 29, 31.

Boskey AL, Gadaleta S, Gundberg C, Doty SB, Ducky P, Karsenty G (1998). Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of Osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of

Osteocalcin. Bone 23, 187-196.

Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS (2009). Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. Br J Pharmacol 157, 1291-1300.

Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ (1996). The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. Bone 18, 517-523.

Caverzasio J (2009). Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. Bone 42, 1131-1136.

Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM (2007). The calcium sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. Biochem Pharmacol 74, 438-447.

Cooper SC, Flaitz CM, Johnston DA, Lee B, Hecht JT (2001). A natural history of cleidocranial dysplasia. Am J Med Genet 104, 1-6.

Cohen Jr MM, (2009). Perspectives on Runx genes: An update. Am J Med Genet 149A, 2629-2646.

Garg RK, Agrawal P (2008). Clinical spectrum of cleidocranial dysplasia: a case report. Cases J 8, 377.

Gordon JA, Tye CE, Sampaio AV, Underhill TM, Hunter GK, Goldberg HA (2007). Bone sialoprotein expression enhances osteoblast differentiation and matrix mineralisation in vitro. Bone 41, 462-473.

Karsenty G (2008). Transcriptional control of skeletogenesis. Annu Revs Genomics

Hum Genet 9, 183-196.

Livak, KJ Schmittgen, TD (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method Methods 25, 402-408.

Lymperi S, Horwood N, Marley S, Gordon MY, Cope AP, Dazzi F (2008). Strontium can increase some osteoblasts without increasing haematopoietic stem cells. Blood 111, 1173-1181.

Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, Tsouderos Y (1993). An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. J Bone Miner Res 18, 607-615.

Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, Lindhout D, Cole WG, Henn W, Knoll JH, Owen MJ, Mertelsmann R, Zabel BU, Olsen BR (1997). Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. Cell 89, 773-779.

Neuprez A, Hiligsmann M, Scholtissen S, Bruyere O, Reginster JY (2008). Strontium ranelate: The first agent of a new therapeutic class in osteoporosis. Adv Ther 25, 1235-1256.

Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, Stamp GW, Beddington RS, Mundlos S, Olsen BR, Selby PB, Owen MJ (1997). Cbfa1, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. Cell 90, 765-771.

Proff P, Römer P (2009). The molecular mechanism behind bone remodelling: a

review. Clin Oral Investig 13, 355-362.

Autoren

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Proff,
Prof. Dr. med. Jochen Fanghänel,
Dr. med. dent. Helmut Hösl,
Dr. rer. nat. Piero Römer,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
D-93053 Regensburg

Phänotypische Charakteristika der PDL-Zellen von zwei Patienten mit kleidokranialer Dysplasie

Stefan Lossdörfer, Bassel Abou Jamra, Birgit Rath-Deschner, Werner Götz, Rami Abou Jamra, Jochen Winter, Bert Braumann, Andreas Jäger

Einleitung. Die autosomal-dominant vererbte Fehlbildung der kleidokranialen Dysplasie (CCD) tritt in einer Häufigkeit von 1:1000000 auf (Baumert et al., 2006) und ist durch Anomalien bzw. Störungen der *Schädel-* und *Zahnentwicklung* charakterisiert (Jensen and Kreiborg, 1990; Quack et al., 1999). Ein häufiger Befund betroffener kieferorthopädischer Patienten sind dabei multiple überzählige Zahnanlagen in Verbindung mit verlängerter *Milchzahnretention* und einem verzögerten Durchbruch der permanenten Dentition (Yamamoto et al., 1989; Mundlos, 1999). Als das für die Entstehung von CCD verantwortliche Gen ist der *Runt-related transcription factor 2* (RUNX2) auf Chromosom 6p21 identifiziert worden (Feldman et al., 1995; Gelb et al., 1995; Mundlos, 1999). Das entsprechende Proteinprodukt ist als Transkriptionsfaktor an der Regulation der osteoblastären Differenzierung und skelettalen Morphogenese beteiligt.

Die Planung unserer Untersuchung basierte auf der Hypothese, dass eine geänderte phänotypische Expression von CCD-PDL-Zellen in Verbindung mit einer verminderten Induzierbarkeit von Faktoren der osteoblastären Differenzierung durch $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, welches das Hartgewebsremodeling reguliert, zum verzögerten Zahndurchbruch bei diesen Patienten beitragen könnte. Diese Annahme wiederum leitet sich aus der Beobachtung ab, dass für einen regelrechten Zahndurchbruch die Ausbildung eines Eruptionspfades durch

knochenresorbierende Osteoklasten erforderlich ist (Wise et al., 2002). PDL-Zellen exprimieren verschiedene Faktoren, die die Differenzierung und Aktivität von Osteoklasten regulieren, darunter Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG) (Zhang et al., 2004). Darüber hinaus weisen PDL-Zellen sowohl phänotypische als auch funktionelle Charakteristika von Osteoblasten auf (Basdra and Komposch, 1997), wie z.B. ihr Verhalten bei hormoneller Stimulation (Lossdörfer et al., 2005; Lossdörfer et al., 2006). Diese Besonderheiten deuten eine mögliche Beteiligung von PDL-Zellen an der Regulation des Alveolarknochenremodelings während des Zahndurchbruchs an. Der Nachweis der Expression von RUNX2 während der Zahnentwicklung und des Zahndurchbruchs konnte in allen parodontalen Geweben erbracht werden (Ducy et al., 1999, Bronckers et al., 2001). In Anbetracht der intensiven Kommunikation von Zellen des Zahnkeims mit den umgebenden knochenauflösenden und abbauenden Zellen (Ohazama et al., 2004) könnte die Expression von RUNX2 durch PDL-Zellen eine ähnliche Funktion besitzen wie die der Osteoblasten im Knochen (Ducy et al., 1999). Folglich könnte eine eingeschränkte Aktivität von RUNX2 in einer beeinträchtigten Resorption des Alveolarknochens resultieren und zu dem bei CCD-Individuen zu beobachtenden verzögerten Zahndurchbruch beitragen.

Durchgeführte Untersuchungen. In der vorgestellten Untersuchung wurden *Mis-sense-Mutationen* in zwei CCD-Patienten analysiert und die phänotypische Expression der Parodontalligamentzellen (PDL) von CCD-Individuen mit der von gesunden Spendern hinsichtlich osteoblastärer Differenzierungsparameter nach Stimulation mit $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verglichen. In Kokulturversuchen der PDL-Zellen mit Osteoklastenvorläuferzellen wurde zudem die Induktion von aktiven Osteoklasten durch die PDL-Zellen der CCD-Patienten untersucht.

Ergebnisse und Diskussion. Im Rahmen der molekulargenetischen Analyse wurde bei dem *ersten Patienten* eine Mutation in Exon 2 im Bereich der Runt-homologen Domäne des RUNX2 Gens nachgewiesen, die durch einen Basenaustausch von Thymin anstelle von Guanin (c.353G>T) gekennzeichnet war, was zu einem Ersatz der Aminosäure Serin durch Isoleucin (p.Ser118Ile) führte. Bei *Patient 2* führte die nachgewiesene Basensubstitution (c.568C>T) zu einem Austausch der Aminosäure Arginin durch Tryptophan (p.Arg190Trp). Mittels Allel-spezifischer Expressionsanalyse ließ sich bei beiden CCD-Individuen eine größere Menge des aufgespaltenen Wildtyp-PCR-Produkts im Vergleich zum nicht aufgespaltenen, mutierten PCR Produkt nachweisen.

Als Ergebnis der Zellkulturversuche zeigte sich in den PDL-Zellen der CCD-Individuen eine verringerte Expression der osteoblastären Markergene *Osterix*, alkalische Phosphatase und Osteokalzin. Weiterhin wurde ein erhöhtes Verhältnis von Osteoprotegerin zu Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (*RANKL*) in CCD-PDL-Zellen dokumentiert, das in einer verringerten basalen Expression des Osteoklasten-regulatorischen Moleküls RANKL begründet lag. Sowohl in durch-

geführten Osteoklastenassays als auch in Kokulturversuchen von PDL-Zellen und Osteoklastenvorläuferzellen zeigten die PDL-Zellen der CCD-Patienten eine verminderte Fähigkeit zur Induktion von aktiven Osteoklasten. Außerdem ließ sich die Expression der genannten Faktoren im Vergleich zur Kontrollgruppe der gesunden Donoren nur zu einem geringeren Grad durch Stimulation der Kulturen mit $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ erhöhen (zur schematischen Zusammenfassung siehe Abb. 1).

Die im ersten Patienten nachgewiesene Mutation im Bereich des RUNX2 Gens wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben, wohl aber wurde über eine Mutation innerhalb desselben Kodons berichtet (Quack et al., 1999), welche die β -gefaltete Struktur 1, die für die Heterodimerisierung mit CBF β bedeutsam ist, betrifft (Warren et al., 2000; Li et al., 2003). Die im zweiten CCD-Patienten identifizierte *Missense-Mutation* findet sich bereits publiziert (Giannotti et al., 2000; Napierala et al., 2005). Sie betrifft die β -gefaltete Struktur 3, die für die Bindung an die DNA Konsensussequenz wichtig ist (Warren et al., 2000; Li et al., 2003). Aus der Beobachtung, dass bereits der Austausch von nur einer Aminosäure innerhalb des Bereiches der Runt-homologen Domäne des RUNX2 Gens zur Ausbildung des klinischen Erscheinungsbilds der CCD führt, unterstreicht die funktionelle Bedeutung dieser Region. Eine Korrelation bestimmter Mutationen mit entsprechenden klinischen Erscheinungsbildern und unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung gelang bisher lediglich für den Zusammenhang zwischen der biologischen Aktivität des mutierten RUNX2 Gens und der letztlichen Körpergröße (Yoshida et al., 2002). Eine Zuordnung bestimmter Mutationen zum Schweregrad eines Funktionsverlustes ist bis dato nicht möglich.

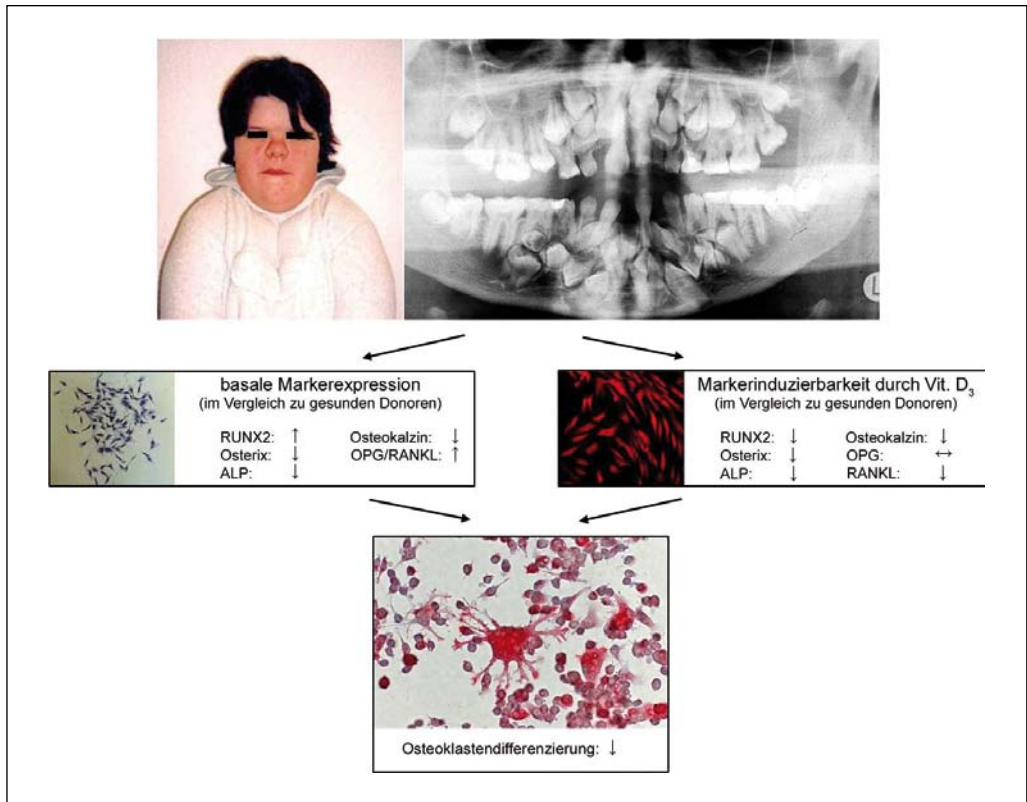


Abb. 1: Zusammenfassung der phänotypischen Charakteristika von CCD-PDL-Zellen sowie Vergleich der Induzierbarkeit der untersuchten Markergene durch $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ zwischen gesunden und betroffenen Spendern.

Das *Glukokortikoid* $1\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ spielt eine zentrale regulatorische Rolle für die RUNX2 Expression, da RUNX2 ein $1\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ -responsives Element in seiner proximalen Promotorregion aufweist und eine Mutation in diesem Bereich zu einem Verlust der regulatorischen Funktion führen kann (Drissi et al., 2002). Der in unseren Experimenten nachgewiesene stimulierende Einfluss von $1\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ auf die RUNX2 mRNA Expression deckt sich mit Literaturberichten, denen zufolge sowohl eine Kurz- als auch eine Langzeitexposition mit $1\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ ebenfalls in einer Erhöhung der RUNX2 Expression resultierten (Viereck et al., 2002, zur Nieden et al., 2003, Lian et al., 2004). Auch das in

unseren Experimenten beobachtete verminderte Ansprechen der PDL-Zellen von CCD-Individuen auf eine $1\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ -Stimulation findet sich durch andere Studien, in denen Experimente an RUNX2 knockout Mäusen durchgeführt wurden, bestätigt (Gao et al., 1998). Angesichts der Tatsache, dass sowohl RUNX2 als auch $1\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ an der Steuerung verschiedener knochenregulatorischer Gene beteiligt sind, scheint die Überschneidung der Vitamin D₃ und RUNX2 Signale in der Promotorregion der Zielgene entscheidend für den resultierenden Effekt auf die Differenzierung und Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten zu sein. Unsere Befunde zur eingeschränkten Induzierbarkeit der

Osteokalzin mRNA durch $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stärken diese Interpretation. RUNX2 spielt eine Schlüsselrolle in der Aktivierung des Osteokalzinpromotors durch Vitamin D_3 . Die Bindung von RUNX2 an den Osteokalzinpromotor wurde als eine grundlegende Voraussetzung für Veränderungen in der Chromatinstruktur identifiziert, was wiederum erforderlich für die Aktivierung durch Vitamin D_3 ist (Gutierrez et al., 2004). Daher erscheint es nachvollziehbar, dass Mutationen innerhalb des RUNX2 Gens den Effekt von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hemmen, was unsere eigenen Befunde zu erklären hilft. Hinsichtlich der osteoblastären Differenzierungsparameter zeigte sich in beiden CCD-Individuen eine reduzierte basale Expression des Transkriptionsfaktors Osterix sowie von ALP und *Osteokalzin*. Diese Befunde werden durch Daten bestätigt, denen zufolge in Osteoblastenkulturen von Runx2^{+/-} Mäusen eine geringere Expression von ALP, Osteopontin, Bone Sialoprotein und Osteokalzin mRNA in Verbindung mit einer verminderten *in vitro* Mineralisationsrate nachgewiesen wurde und die Tiere auch eine verringerte Knochendichte aufwiesen (Tu et al., 2008). Weitere Ergebnisse stützen diese Beobachtung (Xiao et al., 2005).

Zusammenfassung. Zusammenfassend und im Bewusstsein der geringen Probengröße implizieren die erhobenen Daten einen weniger ausgeprägten osteoblastären Phänotyp der PDL-Zellen bei den untersuchten CCD-Patienten mit einer resultierenden eingeschränkten Fähigkeit zur Unterstützung der *Osteoklastogenese*, die letztlich für den klinisch zu beobachteten erschweren *Zahndurchbruch* mitverantwortlich sein könnte. Diese Schlussfolgerung wird durch eine Studie bestärkt, in der RUNX2^{+/-} Mäuse eine reduzierte Zahl von TRAP-positiven Osteoklasten aufwiesen, was wiederum mit einer *verminderten Expression* von RANKL korrelierte (Xiao et al., 2005).

Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (KFO 208, LO-1181/2-1) sowie von der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn finanziell unterstützt.

Literatur

Basdra EK, Komposch G (1997). Osteoblast-like properties of human periodontal ligament cells: an in vitro analysis. Eur J Orthod 19, 615-621.

Baumert U, Golan I, Driemel O, Reichert TE, Reicheneder C, Muessig D, Rose E (2006). Cleidocranial dysplasia. Description and analysis of a patient cohort. Mund Kiefer Gesichtschir 10, 385-393.

Bronckers AL, Engelse MA, Cavender A, Gaikwad J, D'Souza RN (2001). Cell-specific patterns of Cbfa1 mRNA and protein expression in postnatal murine dental tissues. Mech Dev 101, 255-258.

Drissi H, Pouliot A, Koolloos C, Stein JL, Lian JB, Stein GS, van Wijnen AJ (2002). $1,25(\text{OH})_2$ -vitamin D_3 suppresses the bone-related Runx2/Cbfa1 gene promoter. Exp Cell Res 274, 323-333.

Ducy P, Starbuck M, Priemel M, Shen J, Pinero G, Geoffroy V, Amling M, Karsenty G (1999). A Cbfa1-dependent genetic pathway controls bone formation beyond embryonic development. Genes Dev 13, 1025-1036.

Feldman GJ, Robin NH, Brueton LA, Robertson E, Thompson EM, Siegel-Bartelt J, Gasser DL, Bailey LC, Zackai EH, Muenke M (1995). A gene for cleidocranial dysplasia maps to the short arm of chromosome 6. Am J Hum Genet 56, 938-943.

Gao YH, Shinki T, Yuasa T, Kataoka-Enomoto H, Komori T, Suda T, Yamaguchi A

- (1998). Potential role of *cbfa1*, an essential transcriptional factor for osteoblast differentiation, in osteoclastogenesis: regulation of mRNA expression of osteoclast differentiation factor (ODF). *Biochem Biophys Res Commun* 252, 697-702.
- Gelb BD, Cooper E, Shevell M, Desnick RJ (1995). Genetic mapping of the cleidocranial dysplasia (CCD) locus on chromosome band 6p21 to include a microdeletion. *Am J Med Genet* 58, 200-205.
- Giannotti A, Tessa A, Patrono C, Florio LD, Velardo M, Dionisi-Vici C, Bertini E, Santorelli FM (2000). A novel CBFA1 mutation (R190W) in an Italian family with cleidocranial dysplasia. *Hum Mutat* 16, 277.
- Gutierrez S, Liu J, Javed A, Montecino M, Stein GS, Lian JB, Stein JL (2004). The vitamin D response element in the distal osteocalcin promoter contributes to chromatin organization of the proximal regulatory domain. *J Biol Chem* 279, 43581-43588.
- Jensen BL, Kreiborg S (1990). Development of the dentition in cleidocranial dysplasia. *J Oral Pathol Med* 19, 89-93.
- Li Z, Yan J, Matheny CJ, Corpora T, Bravo J, Warren AJ, Bushweller JH, Speck, NA (2003). Energetic contribution of residues in the Runx1 Runt domain to DNA binding. *J Biol Chem* 278, 33088-33096.
- Lian JB, Javed A, Zaidi SK, Lengner C, Montecino M, van Wijnen AJ, Stein, JL, Stein GS (2004). Regulatory controls for osteoblast growth and differentiation: role of Runx/Cbfa/AML factors. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 14, 1-41.
- Lossdörfer S, Abou Jamra B, Rath-Deschner B, Götz W, Abou Jamra R, Braumann B, Jäger A (2009). The role of periodontal ligament cells in delayed tooth eruption in patients with cleidocranial dysostosis. *J Orofac Orthop* 70, 495-510.
- Lossdörfer S, Götz W, Jäger A. 2005. PTH(1-34) affects osteoprotegerin production in human PDL cells in vitro. *J Dent Res* 84, 634-638.
- Lossdörfer S, Götz W, Rath-Deschner B, Jäger A (2006). Parathyroid hormone(1-34) mediates proliferative and apoptotic signaling in human periodontal ligament cells in vitro via protein kinase C-dependent and protein kinase A-dependent pathways. *Cell Tissue Res* 325, 469-479.
- Mundlos S (1999). Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet* 36, 177-182.
- Napierala D, Garcia-Rojas X, Sam K, Wakui K, Chen C, Mendoza-Londono R, Zhou G, Zheng Q, Lee B (2005). Mutations and promoter SNPs in RUNX2, a transcriptional regulator of bone formation. *Mol Genet Metab* 86, 257-268.
- Nishio Y, Dong Y, Paris M, O'Keefe RJ, Schwarz EM, Drissi H (2006). Runx2-mediated regulation of the zinc finger Osterix/Sp7 gene. *Gene* 372, 62-70.
- Ohazama A, Courtney JM, Sharpe PT (2004). Opg, Rank, and Rankl in tooth development: co-ordination of odontogenesis and osteogenesis. *J Dent Res* 83, 241-244.
- Quack I, Vonderstrass B, Stock M, Aylsworth AS, Becker A, Brueton L, Lee PJ, Majewski F, Mulliken JB, Suri M, Zenker M, Mundlos S, Otto F (1999). Mutation analysis of core binding factor A1 in patients with cleidocranial dysplasia. *Am J Hum Genet* 65, 1268-1278.

Tu Q, Zhang J, Paz J, Wade K, Yang P, Chen J (2008). Haploinsufficiency of Runx2 results in bone formation decrease and different BSP expression pattern changes in two transgenic mouse models. *J Cell Physiol* 217, 40-47.

Viereck V, Siggelkow H, Tauber S, Raddatz D, Schutze N, Hufner M (2002). Differential regulation of Cbfa1/Runx2 and osteocalcin gene expression by vitamin-D3, dexamethasone, and local growth factors in primary human osteoblasts. *J Cell Biochem* 86, 348-356.

Warren AJ, Bravo J, Williams RL, Rabbitts TH (2000). Structural basis for the heterodimeric interaction between the acute leukaemia-associated transcription factors AML1 and CBFbeta. *EMBO J* 19, 3004-3015.

Wise GE, Frazier-Bowers S, D'Souza RN (2002). Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med* 13, 323-334.

Xiao Z, Awad HA, Liu S, Mahlios J, Zhang S, Guilak F, Mayo MS, Quarles LD (2005). Selective Runx2-II deficiency leads to low-turnover osteopenia in adult mice. *Dev Biol* 283, 345-356.

Yamamoto H, Sakae T, Davies JE (1989). Cleidocranial dysplasia: a light microscope, electron microscope, and crystallographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68, 195-200.

Yoshida T, Kanegane H, Osato M, Yanagida M, Miyawaki T, Ito Y, Shigesada K (2002). Functional analysis of RUNX2 mutations in Japanese patients with cleidocranial dysplasia demonstrates novel genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 71, 724-738.

Zhang D, Yang YQ, Li XT, Fu MK (2004). The expression of osteoprotegerin and the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in human periodontal ligament cells cultured with and without 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch Oral Biol* 49, 71-76.

zur Nieden NI, Kempka G, Ahr HJ (2003). In vitro differentiation of embryonic stem cells into mineralized osteoblasts. *Differentiation* 71, 18-27.

Autoren

Prof. med. dent. Dr. Stefan Lossdörfer,
Dr. med. dent. Bassel Abou Jamra,
Dr. med. dent. Birgit Rath-Deschner ,
Prof. Dr. med. Werner Götz,
Prof. Dr. med. dent. Andreas Jäger,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Bonn
Welschnonnenstraße 17
D-53111 Bonn

PD Dr. med. Abou Jamra,
Institut für Humgenetik
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
D-53127 Bonn

PD Dr. rer. nat. Jochen Winter,
Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde
Universitätsklinikum Bonn
Welschnonnenstr. 17
D-53117 Bonn

Prof. Dr. med. Bert Braumann,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Uniklinik Köln, Kerpener Str. 32
D-50931 Köln-Lindenthal

Morbus Klippel-Trénaunay-Weber-Syndrom: Eine Fallkasuistik

Andreas Faltermeier, Elisabeth-Karin Waller, Claudia Reicheneder, Peter Proff

Einleitung. Das Klippel-Trénaunay-Weber-Syndrom ist ein angeborenes, nur sporadisch auftretendes *Fehlbildungssyndrom* der Gefäße, das durch einen großen Naevus flammeus, Lymphangiome und örtlich begrenzten (partiellen) Riesenwuchs definiert wird. Bislang wurden mehr als 1000 Fallbeispiele beschrieben (Mueller-Lessmann et al., 2001).

Der Riesenwuchs betrifft häufig nur eine Extremität oder einen Teil davon und manifestiert sich in einer Skelett- und Weichteilhypertrophie, seltener -atrophie, variablen Venektasien, aber auch einer Hypo- oder Aplasie tiefer Extremitätenvenen. Synonyme für diesen Symptomenkomplex sind Morbus-Klippel-Trénaunay, Klippel-Trénaunay-Weber-Symptomenkomplex oder angiektatischer Riesenwuchs (Leiber, 1996; Pschyrembel, 2004).

Dieser Syndrom-Komplex wurde erstmalig von Geoffroy-Saint Hilaire (Paris, 1772-1844) 1832 beobachtet. Im Jahr 1900 erfolgte eine ausführliche Dokumentation u.a. durch den Neurologen Maurice Klippel (Paris, 1858-1942). Der Arzt Frederic Parkes Weber [London, 1863-1962] nahm sich diesem Syndrom im Jahre 1907 an (Leiber, 1996; Pschyrembel, 2004; Stallwanger, 2012).

Allgemeine Befunde. Der Symptomenkomplex *unbekannter Ursache* tritt meist *sporadisch*, aber stets *unilateral* auf. Vermutlich liegen lokalisierte Gefäßentwicklungsstörungen während der *Embryogenese* vor, die eventuell durch ein intrauterines Trauma verursacht werden (Leiber, 1996; Pschyrembel, 2004; Stallwanger, 2012).

Charakteristisch für dieses Syndrom sind Hautveränderungen über dem betroffe-

nen Gebiet wie Ödeme, Atrophie, fehlende Schweiß- und Talgdrüsen, Pigmentnävi, Ulzera oder Cutis marmorata, (Leiber, 1996; Mueller-Lessmann et al., 2001). Die charakteristische Hypertrophie bzw. Hemihypertrophie von Skelett und Weichteilen finden wir meist asymmetrisch im Bereich der distalen Extremitäten, selten am Stamm und orofazial (Leiber, 1996; Mueller-Lessmann et al., 2001; Stallwanger, 2012; Auluck et al., 2005). Dort treten Lymph- und Hämangiome auf, wobei eine höhere Temperatur als in der Umgebung wahrgenommen werden kann. Die Farbe der Hämangiome sind portweinfarben oder vom Naevus flammeus-Typ. Nach Leiber (1996) ist der Nävus schon bei der Geburt präsent bzw. manifestiert sich kurz danach; die Hypertrophie kann dagegen in jedem Alter auftreten und sogar mit dem Alter noch zunehmen. Zu den sichtbaren oder unsichtbaren vaskulären Läsionen treten Knochenanomalien in Form von Makro-, Syn- und Polydaktylie auf (Diedrich, 2000; Leiber, 1996; Mueller-Lessmann et al., 2001; Pschyrembel, 2004; Stallwanger, 2012; Auluck et al., 2005).

Bei der orofazialen Region fällt die faziale Asymmetrie und Malokklusion durch Knochen- und Weichgewebshypertrophie von Ober- und Unterkiefer auf. Der Naevus flammeus erstreckt sich oftmals entlang des zweiten Trigeminusastes (N. maxillaris) und ist genauso typisch wie die Hämangiome der Lippen, Zunge oder oralen Mucosa. Zudem finden wir nur auf der betroffenen Seite ein beschleunigtes Zahnwachstum mit vorzeitigem Zahndurchbruch vor (Mueller-Lessmann et al., 2001; Auluck et al., 2005). Klippel-Trénaunay-Patienten sind normal intelli-

gent, solange keine Hirngefäße durch das Syndrom geschädigt sind (Leiber, 1996; Stallwanger, 2012).

Der dargestellte Fall zeigt eine Patientin mit Klippel-Trénaunay-Weber-Syndrom bei ausgeprägtem offenem Biß und skelettaler Klasse III (Abb.1).

Kieferorthopädischer Befund. Die sagittale Einlagerung von Ober- und Unterkiefer war bei der 27-jährigen Patientin jeweils retrognath, die Kieferrelation war dagegen neutral. Bei tendenziell divergierenden Kieferbasen lagen die Vertikale betreffend eine Posteriorrotation beider Kiefer und eine Tendenz zu Horizontalwachstum vor. Das Orthopantomogramm der Patientin zeigte die Nichtanlage der Zähne 18, 12, 38 und 48 sowie einen retinierten 25. Bei der Modellanalyse konnte ein umgekehrter Überbiss bei frontal und lateral offenem Biss festgestellt werden (Abb.3). Zudem waren eine bilateralveoläre Protrusion und Platzüberschüsse in allen vier Quadranten vorhanden. Extraoral war neben dem tendenziellen Rückgesicht mit fliehendem Profil die ausgeprägte positive Lippentreppe durch ein Hämangiom der Unterlippe am auffälligsten. Eine rötlich-bläuliche Hautveränderung in dem



Abb. 1: Intraorales frontales Bild der Patientin vor Behandlungsbeginn.

rund-ovalen Gesicht und am Hals konnte festgestellt werden. Zudem erschien das Gesicht durch die nach rechts oben abweichende Bipupillarlinie leicht asymmetrisch. Neben dem Hämangiom der Unterlippe konnten auch Hämangiome an beiden Oberarmen sowie der Verdacht auf ein weiteres Hämangiom in der übergroßen, asymmetrischen Zunge festgestellt werden (Stallwanger, 2012).

Therapeutisches Vorgehen. Bei der Patientin wurde eine *interdisziplinäre Therapie* mittels kieferorthopädischer Vorbehand-

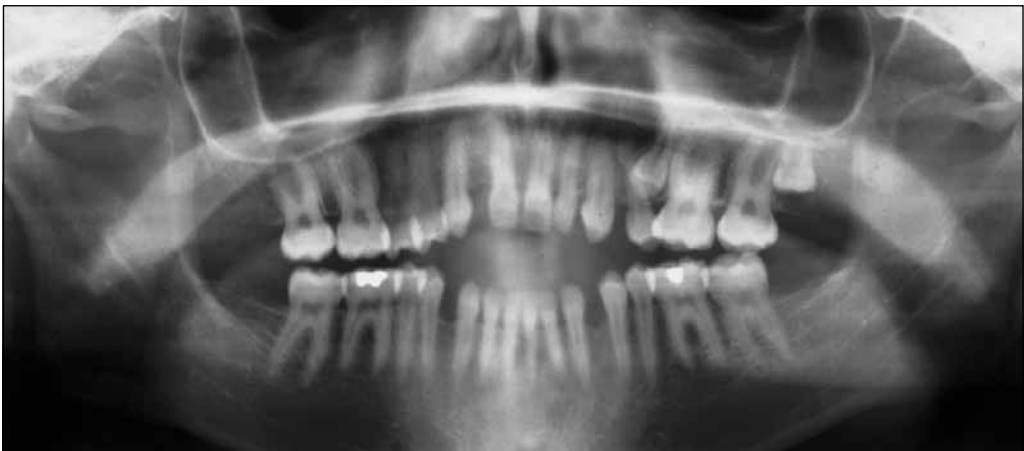


Abb. 2: Orthopantomogramm vor Behandlungsbeginn.



Abb. 3: Fernröntgenseitenbild vor Behandlungsbeginn.

lung und kieferchirurgischer Intervention gewählt. Zunächst erfolgte eine transversale Nachentwicklung im Oberkiefer. Im Anschluss wurde eine kieferorthopädische Therapie mittels Multiband-Apparatur durchgeführt. Zur Anhebung des Bisses wurde eine Segmentosteotomie im Unterkieferfrontzahn-Segment vorgenommen. Danach wurden die Kiefer kieferorthopädisch ausgeformt und zur bignathen Umstellungsosteotomie vorbereitet. Während dieser Operation wurde auch ein Implantat regio 12 eingesetzt und das Hämangiom an der Unterlippe reduziert. Daraufhin erfolgte die Feinjustierung mittels kieferorthopädischer Geräte und die prothetische Versorgung des Implantates (Abb. 4-6). Den genauen Behandlungsablauf entnehmen Sie bitte den Tabellen 1 und 2.



Abb. 4: Intraorales frontales Bild der Patientin am Ende der Behandlung.



Abb. 5: Intraorale Aufnahme des Oberkiefers der Patientin am Ende der Behandlung.



Abb. 6: Intraorale Aufnahme des Unterkiefers der Patientin am Ende der Behandlung.

Tab. 1: Therapeutisches Vorgehen im Oberkiefer.

Behandlung Oberkiefer	Behandlungsgerät
1 Umstellen des viszeralen Schluckmusters	Logopädie
2 Transversale Nachentwicklung	Quadhelix
3 Nivellieren, Ausformen und Harmonisieren des Zahnbogens	Multiband-Apparatur, Quadhelix
4 Lückenöffnung für Implantat regio 12, Mesialisierung, 24 und Einordnung 25 und Lückenmanagement	Multiband-Apparatur
5 Implantation regio 12	Implantation während der Umstellungsosteotomie Im Unterkiefer
6 Koordination der Zahnbögen	Multiband-Apparatur
7 Retention und prothetische Versorgung des Implantats regio 12	Retainer 4+4

Tab. 2: Therapeutisches Vorgehen im Unterkiefer.

Behandlung Unterkiefer	Behandlungsgerät
1 Konservierende Versorgung 36, 37	
2 Nivellierung der Segmente 37-34, 33-43 und 44-47,	Segmentbogentechnik
3 Reduktion des frontal-offenen Bisses	Segmentosteotomie Regio 33-43
4 Nivellieren, Ausformen, Harmonisieren des Zahnbogens	Multiband-Apparatur, Lingualbogen
5 Aufrichten der Front, Lückenschluss von mesial	Multiband-Apparatur, Lingualbogen
6 Korrektur der negativen Frontzahnstufe, des offenen Bisses und des Lippenhämangioms	Unterkiefer-Umstellungsosteotomie und Lippenreduktion
7 Koordination der Zahnbögen	Multiband-Apparatur
8 Retention	Retainer 4-4
Bisslage: Einstellen in Neutralbisslage mit physiologischem sagittalen und vertikalen Überbiss mittels Dysgnathie-OP	

Schlussfolgerung. Nur ein *interdisziplinäres Vorgehen* zwischen Kieferorthopäden, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen und der zahnärztlichen Prothetik kann bei einem Patienten mit derartig ausgeprägten Symptomen dieses Syndroms im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich zu einer suffiziente Wiederherstellung der Kau- und Sprechfunktion führen.

Literatur

Auluck A, Suhas S, Pai KM (2005). Case report: klippel-trenaunay syndrome. Oral Dis 11, 255-258.

Diedrich P (2000). Kieferorthopädie I – orofaziale Entwicklung und Diagnostik: Praxis der Zahnheilkunde Bd. 11/I, 4. Aufl., Urban & Fischer, München, Jena.

Leiber B (1996). Die klinischen Syndrome in 2 Bänden. Bd. 1: Krankheitsbilder, Bd. 2: Symptome, 8. Aufl., Urban & Fischer, München, Jena.

Mueller-Lessmann V, Behrendt A, Wetzel WE, Petersen K, Anders D (2001). Orofacial findings in the klippel-trénaunay syndrome. Int J Paediatr Dent 11, 225-229.

Pschyrembel W (2004). Pschyrembel® Klinisches Wörterbuch, 260. Aufl., W. de Gruyter, Berlin, New York.

Stallwanger EK (2014). Syndrome in der Kieferorthopädie – Ihre Manifestation bezüglich Gesichtsschädel und Mundhöhle, sowie ihr Vorkommen im Großraum Regensburg, Med. Diss., Univ. Regensburg (im Druck).

Autoren

PD Dr. med. dent. Andreas Faltermeier,
ZÄ Elisabeth-Karin Waller,
Prof. Dr. med. dent. Claudia Reicheneder,
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Proff,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
D-93053 Regensburg

Kongenitaler Hyperinsulinismus (CHI) – Differenzierte Chirurgie

Winfried Barthlen

Einführung. Der kongenitale Hyperinsulinismus (CHI) ist ein sehr *komplexes Krankheitsbild*, das sich jedoch durch eine einheitliche klinische Symptomatik kennzeichnet: Eine exzessive, vom Blutzucker unabhängige Sekretion von *Insulin* verursacht eine schwere *Hypoglykämien*. Diese können sich in nur leichten Verhaltensstörungen manifestieren, aber auch zu Apathie, Krämpfen und Bewusstlosigkeit führen. Unbehandelt führt CHI zu schweren neurologischen Schäden, da das Gehirn auf Glukose als Energielieferant angewiesen ist. Die Erkrankung ist mit einer *Inzidenz* von 1:40.000 in Mitteleuropa selten.

Formen des kongenitalen Hyperinsulinismus. Heute sind drei verschiedene Formen des CHI bekannt:

Fokale Form. Bei ihr ist nur ein kleiner Bezirk des Pankreas betroffen, der in der Regel ca. 5-7 mm groß ist. Hier liegt beim betroffenen Kind und seinem Vater eine heterozygote paternale Mutation eines der Gene vor, die für den K_{ATP} Kanal kodieren: ABCC8 oder KCNJ11 auf Chromosom 11p15.1-5. Die Mutter selbst zeigt keine Mutation, jedoch kommt es im Fokus selbst zu einem Verlust des mütterlichen Allels („loss of heterozygosity“) (Bellanne-Chantelot et al., 2010). Dies bewirkt sowohl die unkontrollierte Sekretion von Insulin als auch die Proliferation des Fokus durch Verlust von Suppressorfaktoren. Histopathologisch sind die *Langerhans Inseln* im Fokus ungewöhnlich groß. Auch die Inselzellen zeigen sehr voluminöse Kerne, die unregelmässig begrenzt sind, sowie reichlich Zytoplasma. Bei der fo-

kalen Form ist das Pankreas ausserhalb des Fokus morphologisch und funktionell normal. Fokaler CHI beruht auf einer *spontanen Mutation*. Die Hypoglykämien sind in der Regel schwer und Diazoxid ist nicht wirksam.

Diffuse Form. Hier sind *alle* Inselzellen des Pankreas betroffen. In 45% der Fälle finden sich hier *homologe und heterozygote Mutationen* in ABCC8 und KCNJ11, und in 5% in anderen Genen, die den Glukosestoffwechsel regulieren: GK, GLUD1, HADH, SLC16A1, HNF4A, und UCP2. In der restlichen Hälfte aller Fälle jedoch kann heute keine bekannte Mutation gefunden werden. Bei diffusem CHI werden spontane Mutationen sowie dominante und rezessive Erbgänge beobachtet (Bannerjee et al., 2011). *Schwere und leichte Verlaufsformen* kommen vor: manche Kinder sind mit einer geringen Dosis Diazoxid einstellbar, andere erleiden trotz maximaler medikamentöser Therapie häufig schwere Hypoglykämien. Die Prognose ist im Einzelfall nicht vorhersehbar: In einigen Fällen kommt es über Jahre zu einer spontanen Besserung, in anderen geht der Hyperinsulinismus nahtlos in einen insulinpflichtigen Diabetes über.

Atypische segmentale Form. Erst kürzlich wurde eine dritte Form des CHI beschrieben: die atypische segmentale Mosaikform (Sempoux et al., 2011). Hier sind *pathologische und fast normale* Inselzellen Seite an Seite in derselben Drüse zu beobachten. Oft gibt es eine segmentale Häufung der *pathologischen Zellen* in bestimmten Bereichen des Pankreas. Eine für diese Form charakteristische genetische Konstellation

ist (noch) nicht bekannt. Auch hier gibt es Unterschiede in Schweregrad der Erkrankung und Ansprechen auf medikamentöse Therapie.

Diagnose CHI. Sie wird gestellt durch den Nachweis *rezidivierender Hypoglykämien* (< 2.8 mmol/L) bei gleichzeitig inadäquat erhöhten Insulinspiegeln. Der Glukosebedarf beträgt > 8 mg/kg/min und auf die einmalige Gabe von 1 mg Glukagon kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Blutzuckers (Arnoux et al., 2011). Passage-re Hypoglykämien sind jedoch insgesamt in der Neugeborenenperiode nicht selten, so dass man mit der Diagnose CHI vor der 8. Lebenswoche vorsichtig sein sollte.

Genetische Untersuchung. Wichtig ist daher eine genetische Untersuchung von Kind und beiden Eltern. Zeigt sich hier eine heterozygote paternale Mutation bei Vater und Kind, jedoch nicht bei der Mutter, so ist eine fokale Form des CHI sehr wahrscheinlich. Durch ein PET/CT (Abb. 1) kann die Diagnose gesichert werden.

Therapie. Eine Therapie muss *unverzüglich* einsetzen, um neurologische Schäden durch die Hypoglykämie zu verhindern. Sie besteht zunächst in der hochdosierten Zufuhr von Glukose intravenös, oral oder via Magensonde.

- **Medikamentöse Therapie.** Als nächster Schritt erfolgt rein pragmatisch ein Therapieversuch mit *Diazoxid* oral. Nebenwirkungen sind eine Elektrolyt- und Wasserretention, so dass es häufig mit einem *Diuretikum* kombiniert wird, sowie die kosmetisch sehr störende *Hypertrichose* (Abb. 2). Spricht der Patient gut auf eine Diazoxid-Therapie an, und sind die Nebenwirkungen tolerabel, so kann diese jahrelang erfolgen.
- Sind damit jedoch Hypoglykämien nicht sicher vermeidbar, so ist die The-

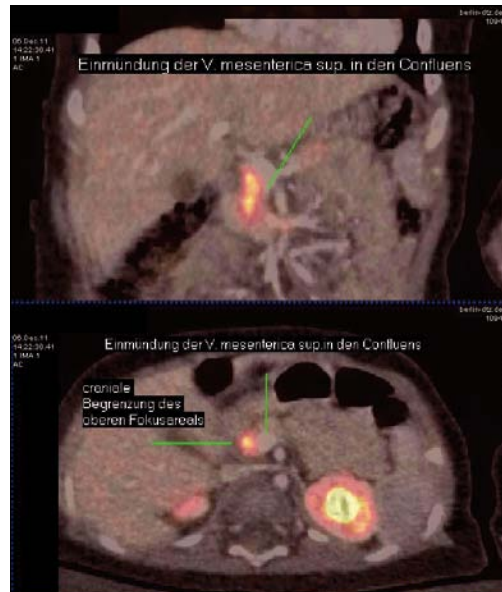


Abb. 1: Knabe, 6 Monate. PET/CT zeigt den Fokus nahe des venösen Confluens von V. mesenterica superior, inferior und V. linealis.

rapie mit *Sandostatin-Analoga* (*Octreotid*) angezeigt. Sie erfolgt subkutan, entweder durch einzelne Injektionen von Octreotid 4x täglich, kontinuierlich via Pumpe oder als Depot (*Lanreotid*). Nebenwirkungen von Sandostatin-Analoga sind gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall und Bauchschmerzen, Gallensteine und Hemmung des Wachstumshormons. Eine weitere Therapieoption besteht in der kontinuierlichen Gabe von *Glukagon* subkutan über eine Pumpe. Jedoch wird hier die Applikation durch ein Auskristallisieren der Substanz im Infusionsschlauch häufig erschwert (Mohnike et al., 2008; Mohnike et al., 2011).

- Die medikamentöse Therapie muss auf jeden Fall *jahrelang* fortgesetzt werden. Sie stellt eine schwere Bürde für die betroffenen Familien dar. Neben der zusätzlich noch notwendigen Hyperalimentation, den Nebenwirkungen der



Abb. 2: Knabe, 15 Monate. Massive Hypertrichose bei Diazoxid-Therapie.

Medikamente, der Notwendigkeit der parenteralen Verabreichung von Sando-
statin-Analoga und Glukagon und dem häufigen *Blutzuckermessen* im 3-Stundenrhythmus ist es vor allem die ständige, jahrelange Angst vor Hypoglykämie und Hirnschädigung, die die Eltern belastet.

- *Selektive chirurgische Resektion.* Bestätigt sich eine fokale Form, so ist die selektive chirurgische Resektion indiziert. Ein Fokus ist kein Tumor im eigentlichen Sinne und daher makroskopisch fast nie sicht- oder tastbar. Er zeigt keine Kapsel, ist unscharf begrenzt und zieht häufig mit millimetergroßen, krakenartigen Ausläufern in das umgebende gesunde Gewebe (Barthlen et al., 2008). Ohne PET/CT wüsste der Chirurg nicht, wo er mit der Fokussuche beginnen sollte. Die früher geübte Bestimmung des venösen

Insulingradienten war nicht präzise und häufig schwer reproduzierbar. Sie wurde daher verlassen. In Kenntnis des PET/CT's jedoch kann der Fokus zielsicher unter ständiger histopathologischer Schnellschnittkontrolle aufgesucht werden. Er muss vollständig mitsamt allen Ausläufern entfernt werden.

- In einigen Fällen wird dabei der Pankreasgang eröffnet, welcher im Säuglingsalter auch mit der Lupenbrille nicht sichtbar ist. Dann erfolgt die Drainage des Pankreassaftes durch eine hochgezogene Dünndarmschlinge Y-Roux (*Pankreatojejunostomie*, Abb. 3) (Laje et al., 2012). Der Gallengang jedoch muss unbedingt geschont werden. Auch eine zu starke Skelettierung ist zu vermeiden, da sie zur ischämischen Stenose führen kann. Bei Lokalisation eines Fokus im *Pankreaschwanz* erfolgt die sparsame Pankreaschwanzresektion. Diese kann auch laparoskopisch durchgeführt werden (Pierro und Nah, 2011).

Gelingt die *vollständige* Entfernung des Fokus, so kann das Kind als geheilt gelten. Weiterhin bestehende Hypoglykämien sind fast immer auf eine primär nicht vollständige Entfernung eines Fokus zurückzuführen.

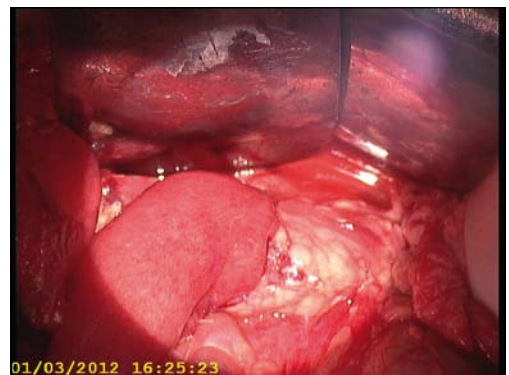


Abb. 3: Knabe, 6 Monate. Drainage des linksseitigen Pankreas nach Pankreaskorpusresektion durch Pankreatojejunostomie.

Subtotale/Totale Resektion. Spricht ein Kind mit nicht-fokalem CHI auf die medikamentöse Therapie nicht an und können schwere Hypoglykämien nicht sicher vermieden werden, oder sind die Nebenwirkungen objektiv oder subjektiv nicht tolerabel, so wird auch heute noch weithin die subtotale (90-95%) oder fast totale (98%) Resektion der Pankreasdrüse empfohlen. Das Ergebnis dieser Operationen ist jedoch *nicht vorhersehbar*. Eine beständige Euglykämie danach ist selten. In vielen Fällen wechseln sich neben einer exokrinen Insuffizienz Hypo- und Hyperglykämie über die Jahre ab. In der Pubertät stellt sich dann in > 90% der so ausgedehnt resezierten Kinder ein insulinpflichtiger *Diabetes mellitus Typ 3* ein (Beltrand et al., 2012).

Als Ausweg aus dieser unbefriedigenden Situation gibt es in jüngster Zeit Bestrebungen, mit weniger radikalen Resektionen die Kinder so weit zu stabilisieren, dass sie ihren Blutzucker ohne Medikamente im Normbereich halten können (Barthlen, 2011).

Durch multiple, laparoskopisch durchgeführte *Biopsien* der gesamten Pankreasdrüse mit folgenden histopathologischen und funktionellen Untersuchungen des Gewebes wird versucht, diejenigen Bereiche des Pankreas zu erfassen, die die grössten Auffälligkeiten zeigen. Nur diese werden dann selektiv laparoskopisch oder auch offen chirurgisch reseziert. Dabei wird streng darauf geachtet, nicht mehr als 50% der Gesamtdrüse zu entfernen, da bei Resektionen unter dieser Grenze bisher noch nie ein iatrogener Diabetes mellitus beobachtet wurde.

Ausblick/Bewertung. Ob dieser innovative Ansatz dauerhaft Erfolg zeigen und die verstümmelnden subtotalen Resektionen

wirklich ablösen kann, ist im Moment noch nicht absehbar. Immerhin gelang es bisher in einigen Fällen, Kinder von den Medikamenten zu befreien (Barthlen et al., 2012). Darunter waren Patienten mit segmentaler Mosaikform, aber auch Kinder mit klar diffussem CHI und homozygoter KCNJ11- Mutation. Chirurgische Komplikationen gab es keine.

Während beim Mosaik die klinische Besserung durch die Entfernung der am meisten betroffenen Areale plausibel erklärt werden kann, könnte bei der diffusen Form die rein quantitative Reduktion der Zellmasse bei noch vorhandener Restfunktion des K_{ATP} Kanals ursächlich beteiligt sein.

Bei CHI muss immer individuell bei jedem einzelnen Kind zwischen den Möglichkeiten und Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie, deren Langzeitfolgen noch gar nicht bekannt sind, und den Erfolgsaussichten und Komplikationsmöglichkeiten der chirurgischen Therapie abgewogen werden. Eine enge, *interdisziplinäre* Zusammenarbeit zwischen hochspezialisierten pädiatrischen Endokrinologen und Kinderchirurgen ist daher unabdingbar.

Literatur

Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, Brunelle F, Fournet JC, Robert JJ, Aigrain Y, Bellanne-Chantelot C, de Lonlay P (2011). Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy. Orphanet J Rare Dis 6, 63.

Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, Rigby L, Patel L, Didi M, Blair J, Ehtisham S, El-lard S, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE (2011). The contribution of rapid katp channel gene mutation analysis to the clinical management of children with

congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 164, 733-740.

Barthlen W, Blankenstein O, Mau H, Koch M, Hohne C, Mohnike W, Eberhard T, Fuechtner F, Lorenz-Depiereux B, Mohnike K (2008). Evaluation of [18f]fluoro-l-dopa positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 869-875.

Barthlen W, Mohnike K, Müller C, Wildbrett P, Bahlmann H, Rahier J, Vogelgesang S (2012). Restrictive surgery for non-focal (not 11p15 LOH) congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes* 13, 356.

Barthlen W (2011). Surgery in congenital hyperinsulinism-tips and tricks not only for surgeons. A practical guide. *Semin Pediatr Surg* 20, 56-59.

Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, Vaury C, Verkarre V, Arnoux JB, Valayannopoulos V, Gobrecht S, Sempoux C, Rahier J, Fournet JC, Jaubert F, Aigrain Y, Nihoul-Fekete C, de Lonlay P (2010). Abcc8 and knj11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 47, 752-759.

Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, Laborde K, Velho G, Verkarre V, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Saudubray JM, Robert JJ, de Lonlay P (2012). Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes care* 35, 198-203.

Laje P, Stanley CA, Palladino AA, Becker SA, Adzick NS (2012). Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 47, 130-135.

Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A, Potzsch S, Schober E, Steiner S, Hardy OT, Grimberg A, van Waarde WM (2008). Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. *Horm Res* 70, 59-64.

Mohnike W, Barthlen W, Mohnike K, Blankenstein O (2011). Positron emission tomography/computed tomography diagnostics by means of fluorine-18-l-dihydroxyphenylalanine in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 20, 23-27.

Pierro A, Nah SA (2011). Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg* 20, 50-53.

Sempoux C, Capito C, Bellanne-Chantelot C, Verkarre V, de Lonlay P, Aigrain Y, Fekete C, Guiot Y, Rahier J (2011). Morphological mosaicism of the pancreatic islets: A novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 3785-3793.

Autor

Prof. Dr. med. Winfried Barthlen,
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie
Universitätsmedizin Greifswald
Sauerbruch Strasse
D-17475 Greifswald

Genese und Pathogenese des Lymphgefäßsystems

Kerstin Buttler, Philipp Kasten, Jörg Wilting

Einleitung. Lymphgefäße sind mit Ausnahme des Zentralnervensystems, des Knochenmarks, der Cornea, und avaskulären Geweben wie Knorpel und Epidermis in praktisch allen Geweben und Organen vorhanden. Dem Blutkreislauf werden täglich ca. 2-4 Liter *Lymphflüssigkeit* aus den inneren Organen und der Körperwand wieder zugeführt. Die Lymphe besteht aus *interstitieller Flüssigkeit*, Zellen, Proteinen, Lipiden, Enzymen, Ionen und ggf. pathogenen Organismen wie beispielsweise Bakterien oder Viren (Alitalo et al., 2005). Wie die Blutgefäße sind auch Lymphgefäße mit einer Endothelzellschicht ausgekleidet. Das *Gefäßnetzwerk* besteht aus initialen Lymphgefäßen (Lymphkapillaren), Präkollektoren, Kollektoren und Lymphstämmen, die aufgrund spezifischer Aufgaben jeweils unterschiedliche Morphologien aufweisen. Initiale Lymphgefäße besitzen *Klappen* aus sich überlappenden Endothelzellen, die sich durch *interstitiellen Druck* öffnen und Gewebsflüssigkeit aufnehmen. Präkollektoren, Kollektoren und Lymphstämmen weisen einzelne glatte *Muskelzellen* bzw. eine autonom kontraktile *Tunica media* auf. Zusätzlich besitzen sie intraluminale Taschenklappen, die einen Rückfluss der Lymphe verhindern. Über die lympho-venösen Anastomosen des rechten und linken Venenwinkels gelangt die Lymphe zurück in den Blutkreislauf. Auf dem beschriebenen Weg werden mehrere *Lymphknoten* passiert (Casley-Smith, 1980; Kubik, 2003). Lymphgefäße entstehen in *enger Assoziation* zum Blutgefäßsystem. Die ersten morphologisch sichtbaren Zeichen während der Entwicklung des Lymphgefäßsystems (*Lymphangiogenese*) sind die *jugulären Lymphsäcke*. Dabei

sprossen venöse Blutendothelzellen (BEZ) aus der Jugularvene aus und bilden sackartige Vergrößerungen. Diese strukturieren sich um und entwickeln, möglicherweise unter Einbindung von lymphendothelialen Vorläuferzellen, ein Lymphgefäßnetz aus (van der Putte, 1975; Wilting et al., 2003). In den letzten Jahren wurden Moleküle identifiziert, die bei der Lymphangiogenese eine wichtige Rolle spielen, darunter die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren VEGF-C und -D und ihre Rezeptoren (VEGFR-2,-3). Ob diese Moleküle bei *Lymphangiomen*, einer *Fehlentwicklung* des Lymphgefäßsystems, eine veränderte Expression zeigen, möchten wir anhand dieser Studie untersuchen. Hierfür haben wir Gewebe aus Lymphangiomen von zwei Säuglingen immunhistologisch aufgearbeitet und die Proteinexpression untersucht. Lymphangiome sind benigne Dysplasien der Lymphgefäße und treten zumeist im frühen Kindesalter auf. Makroskopisch sind oftmals *multizystische Massen* erkennbar, die seröse oder chylöse Flüssigkeit enthalten (Witte et al., 2001). Die Entstehungsursache von *Lymphangiomen* ist weitgehend unbekannt. Über die angewandten *Therapieformen* gibt es bis heute kontroverse Diskussionen, sodass es neuer Behandlungsansätze bedarf.

Material und Methoden. Zwei männlichen Patienten im Säuglingsalter wurde Lymphangiomgewebe operativ entfernt. Es war zum einen in der Axillarregion und zum anderen im subkutanen Gewebe der Arme und der Thoraxwand lokalisiert. Nach Fixierung in 4% Paraformaldehyd wurde das Gewebe in Tissue-Tek (Sakura Finetek Europe, NL) eingebettet.

Die Behandlung der Gewebeschnitte für immunhistologische Untersuchungen erfolgte mit 1% Rinderserumalbumin und folgenden Primär-Antikörpern: CD31/PECAM-1 (Maus-anti-human; Biozol, Eching; Verdünnung 1:50), Prox1 (Kaninchen-anti-human; 1:100), Lyve-1 (Kaninchen-anti-human; 1:1000), VEGFR-2 (Maus-anti-human; 1:200), VEGFR-3 (Maus-anti-human; 1:50) (alle von R&D Systems, Wolfenbüttel). Anschließend wurden Alexa 488- (Ziege-anti-Maus) und Alexa 594-gekoppelte (Affe-anti-Kaninchen) Sekundärantikörper verwendet (MöBiTec, Göttingen), die Zellkerne mit „Dapi“ (4',6-Diamidino-2-phenylindol) gefärbt und die Schnitte mit Fluoromount-G (Biozol, Eching) eingedeckt. Für die mikroskopische Auswertung wurde ein Axioplan Imager.Z1 (Zeiss, Göttingen) verwendet.

Ergebnisse und Diskussion. Beide Patienten zeigten in der magnetresonanztomographischen (MRT) Diagnostik multiple zystische Läsionen in Axilla, Thorax und Oberarm. Das Lymphangiomgewebe wurde so weiträumig wie möglich reseziert und immunhistologisch untersucht. Unseren Ergebnissen zufolge waren alle Bereiche des Lymphgefäßsystems betroffen. Sowohl initiale Lymphgefäße, Kollektoren als auch Lymphknoten wiesen *strukturelle Anomalien* auf. Die Durchführung von Doppelfärbungen mit dem Pan-Endothelzellmarker CD31 (PECAM-1) und dem lymphendothel-spezifischen Hyaluronan-Rezeptor Lyve-1 zeigte, dass sowohl großlumige Zysten als auch kleinere Gefäße beide Marker koexprimierten (Abb.1).

Überdies war der Transkriptionsfaktor Prox1, welcher spezifisch LEZ aber keine BEZ markiert (Wigle und Oliver, 1999), in den Zellkernen der LEZ nachzuweisen. Die Zellmembranen der zystischen Gefäße waren CD31-positiv. Damit konnten wir den eindeutigen *lymphendothelialen Cha-*

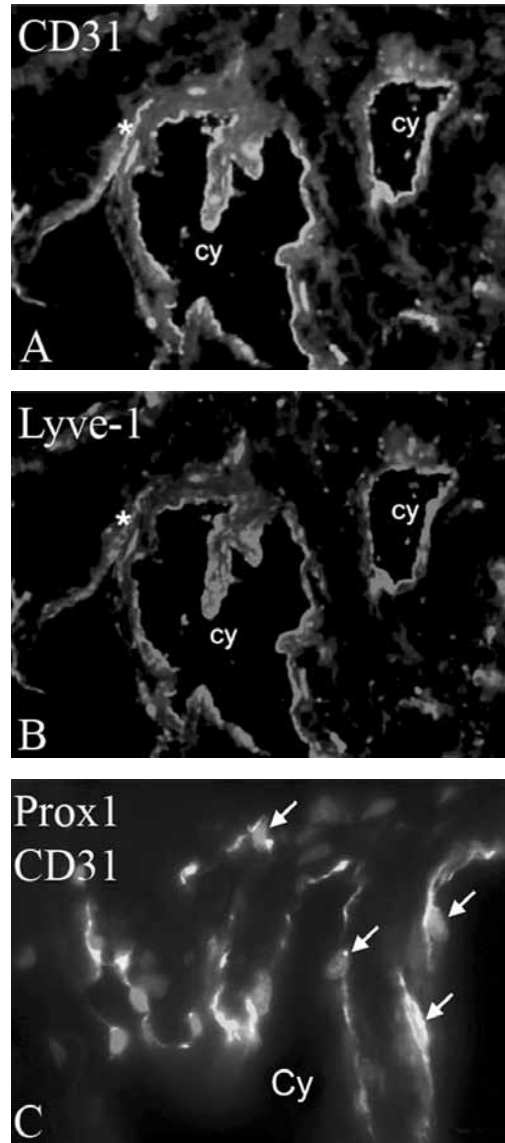


Abb. 1: Immunhistologische Doppelfärbungen von Lymphangiomgewebe mit CD31 (A)/Lyve-1 (B) und Prox1/CD31 (C). Das Endothel von Lymphzysten (cy) und kleineren Gefäßen (*) koexprimiert CD31 und Lyve-1 auf der Zellmembran. 100x. C) Koexpression von Prox1 im Zellkern und CD31 auf der Zellmembran von LEZ (Pfeile) einer Zyste. (400x).

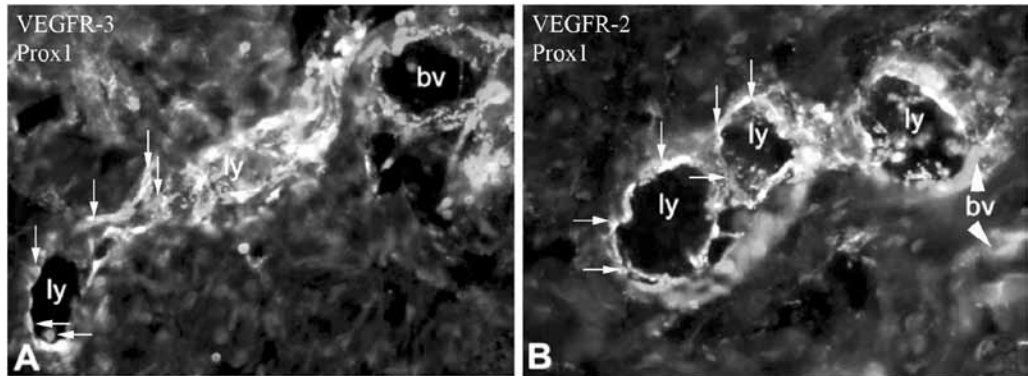


Abb. 2: Expression von VEGF-Rezeptoren in Lymphangiomgewebe. Doppelfärbung mit Prox1 im Zellkern (Pfeile) und A) VEGFR-3 bzw. B) VEGFR-2. Sowohl Prox1-positive Lymphgefäße (ly) als auch Prox1-negative Blutgefäße (bv; Pfeilköpfe) exprimieren VEGFR-2 und -3 (200x).

rakter dieser Zellen nachweisen. Ein ähnliches Expressionsmuster zeigten z.B. auch massive Konvolute aus initialen Lymphgefäßen, die somit gut von den Prox1-negativen Blutgefäßen zu unterscheiden waren. Wichtige Moleküle für die Aktivierung der Lymphangiogenese stellen die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren VEGF-C und -D mit ihrem Rezeptor VEGFR-3 (Flt-4) dar. Sie spielen in der *embryonalen* und *Tumor-induzierten Lymphangiogenese* eine bedeutende Rolle (Wilting et al., 2005).

In unseren Studien konnten wir zeigen, dass das Lymphangiomgewebe sowohl VEGFR-2 und -3 in Prox1-positiven Lymphgefäßen als auch in Prox1-negativen Blutgefäßen exprimierte (Abb.2). Die Bindung von VEGF-A an den membranständigen VEGFR-2 aktiviert normalerweise die *Hämangiogenese*. Auf ruhendem Endothel ist der Rezeptor schwer nachweisbar (Ferrara, 2004). In einer früheren Arbeit konnten wir bereits eine signifikant erhöhte Proteinkonzentration von VEGFR-3 in LEZ aus Lymphangiomen der Patienten nachweisen. Als Vergleich dienten normale, aus Vorhäuten isolierte LEZ, und BEZ aus der Nabelschnur (Norgall et al., 2007). Unsere Ergebnisse weisen auf eine hohe

angiogene Aktivität beider Endothelzelltypen bei Kindern hin und sprechen für eine Überaktivität von LEZ in Lymphangiomen. Ein weiteres Mitglied der VEGF-Familie ist der endogene lösliche VEGFR-2 (esVEGFR-2), eine Spleißvariante des membranständigen VEGFR-2 (Albuquerque et al., 2009; Pavlakovic et al., 2010). Wir konnten zeigen, dass es VEGFR-2 in lymphgefäßfreiem Gewebe exprimiert wird, wie der Cornea und der Epidermis. Beim Ausschalten der Expression des löslichen Rezeptors wuchsen Lymphgefäße in die avaskuläre Cornea ein. Eine gezielte Blockierung der esVEGFR-2 Expression in der Epidermis führt zu einer Hyperplasie der dermalen Lymphgefäße. Dem zufolge stellt esVEGFR-2 einen Antagonisten für den lymphangiogenen Wachstumsfaktor VEGF-C dar und übt eine anti-lymphangiogene Funktion aus.

Weitere molekularbiologische Untersuchungen könnten helfen, die Regulation der pathologischen Entwicklung von Lymphgefäßen bei Lymphangiomen und anderen Fehlentwicklungen des Lymphgefäßsystems besser zu verstehen und möglicherweise neue Therapieformen zu entwickeln.

Zusammenfassung. Das Lymphgefäßsystem stellt die Struktur für die *Aufrechterhaltung* der *Flüssigkeitshomöostase* der Gewebe dar, dient der Zirkulation von Leukozyten und spielt eine entscheidende Rolle beim *Metastasieren* von Karzinomen. Entwicklung und Pathologie der Lymphgefäße sind wenig untersucht und ihr embryonaler Ursprung wird bis heute kontrovers diskutiert. Störungen der Flüssigkeitshomöostase resultieren häufig in Beschwerden, die den *Gesundheitszustand* und die *Lebensqualität* der Patienten erheblich beeinträchtigen. Verantwortlich hierfür können komplexe *Fehlbildungen* des Lymphgefäßsystems wie Lymphangiome sein. Um molekulare Charakteristika von Lymphangiomen zu erfassen, haben wir Gewebeproben von zwei Säuglingen immunhistologisch untersucht. Dabei konnten wir nachweisen, dass Lymphendothelzellen (LEZ) der Zysten, *dysplastische Kollektoren* und *Konvolute* initialer Lymphgefäße die Lymphendothelmarker Prox1 sowie Lyve-1 exprimieren. Weiterhin haben wir die Expression des Pan-Endothelzellmarkers CD31 und der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren-2 und -3 in den LEZ aber auch in Blutendothelzellen (BEZ) beobachtet. Quantitative Proteinanalysen zeigten eine vielfach erhöhte VEGFR-3-Konzentration in LEZ aus Lymphangiomen im Vergleich zu gesunden LEZ oder BEZ.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Herrn B. Manshausen für die Präparation und Aufarbeitung der histologischen Proben. Weiterhin gilt unser Dank Herrn Prof. Dr. J. Rössler, Universitätsklinik Freiburg, für die Überlassung des Lymphangiomgewebes der beiden Patienten.

Literatur

Albuquerque RJ, Hayashi T, Cho WG, Kleinman ME, Dridi S, Takeda A, Baffi JZ, Yamada K, Kaneko H, Green MG, Chappell J, Wilting J, Weich HA, Yamagami S, Amano S, Mizuki N, Alexander JS, Peterson ML, Brekken RA, Hirashima M, Capoor S, Usui T, Ambati BK, Ambati J (2009). Alternatively spliced vascular endothelial growth factor receptor-2 is an essential endogenous inhibitor of lymphatic vessel growth. *Nat Med* 15, 1023-1030.

Alitalo K, Tammela T, Petrova TV (2005). Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* 438, 946-953.

Casley-Smith JR (1980). The fine structure and functioning of tissue channels and lymphatics. *Lymphology* 13, 177-183.

Ferrara N (2004). Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 25, 581-611.

Kubik S (2003). Anatomy of the lymphatic system. In: Földi M, Földi E, Kubik S. (Eds.) *Textbook of lymphology*, Urban und Fischer Verlag, München, Jena, 2-166.

Norgall S, Papoutsi M, Rossler J, Schweiger L, Wilting J, Weich HA (2007). Elevated expression of VEGFR-3 in lymphatic endothelial cells from lymphangiomas. *BMC Cancer* 7, 105.

Pavlakovic H, Becker J, Albuquerque R, Wilting J, Ambati J (2010). Soluble VEGFR-2: an antilymphangiogenic variant of VEGF receptors. *Ann NY Acad Sci* 1207, Suppl 1, E7-15.

van der Putte SC (1975). The development of the lymphatic system in man. *Adv. Anat Embryol Cell Biol* 51, 3-60.

Wigle JT, Oliver G (1999). Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell* 98, 769-778.

Wilting J, Hawighorst T, Hecht M, Christ B, Papoutsi M (2005). Development of lymphatic vessels: tumour lymphangiogenesis and lymphatic invasion. *Curr Med Chem* 12, 3043-3053.

Wilting J, Tomarev SI, Christ B, Schweigerer L (2003). Lymphangioblasts in embryonic lymphangiogenesis. *Lymphat Res Biol* 1, 33-40.

Witte MH, Bernas MJ, Martin CP, Witte CL (2001). Lymphangiogenesis and lymphangiodysplasia: from molecular to clinical lymphology. *Microsc Res Tech* 55, 122-145.

Autoren

Dr. med. Kerstin Buttler,
Prof. Dr. med. Jörg Wilting,
Abteilung Anatomie und Zellbiologie
Universitätsmedizin Göttingen
Justus-von-Liebig-Weg 11
D-37077 Göttingen

Prof. Dr. med. Philipp Kasten
Klinik und Poliklinik für Orthopädie
Universitäts-Klinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstrasse 74
D-01307 Dresden

Die Verflechtung der Gelenke der Hand und mögliche Abweichungen von der Physiologie – Teratologie?

Dietmar Kubein-Meesenburg, Peter Proff, Hans Nägerl, Jochen Fanghänel, Larissa-Katharina Meeseburg

Einleitung. Teratologische Erscheinungsformen an der Hand besser zu analysieren, setzt eine genaue Kenntnis funktionell-anatomischer Gegebenheiten voraus. Die Funktion von Mittelhand und Handwurzel sowie der Finger in ihrem gesamten Zusammenspiel sind bis heute ein weitgehend *ungelöstes* Problem.

Ausgehend von der in unserem Team als biomechanisch-anatomische Tatsache postulierten (Nägerl, 1990, 1998) und nachgewiesenen *Inkongruenz* (Ziehn et al., 1997; Dumont et al., 2008), dass jedem Gelenkkontakt zwei Drehachsen zugeordnet sind, stellt sich die Frage, ob die flache Hand (hier als horizontale Ebene betrachtet) als Flechtwerk von *dimeren Ketten* (*D-Ketten*) in Form eines ebenen Modells abgeleitet werden kann. Die Frage ist, ob

sich hieraus ein allgemeines Strukturmodell der Hand in der Horizontalen entwickeln lässt? Unter Verwendung der Theorie der *dimeren Ketten* soll somit der Aufbau und das horizontale Zusammenspiel der Gelenke der Hand als Parallel- und Reihenschaltung von dimeren Ketten in der Ebene erklärt werden (Meesenburg, 2008). Variationen der Anordnung sind bei speziellen manuellen Fertigkeiten aber auch bei Fehlbildungen zu erwarten. Ziel der Untersuchung ist es, die Hand strukturell in der horizontalen Ebene in größter Einfachheit biomechanisch darzustellen.

Biomechanische Modellvoraussetzungen.

Um das bisher ungelöste Problem der biomechanischen Gesamtvernetzung von Handwurzel, Mittelhand und Fingern zumindest teilweise zu lösen, werden in einem ebenen Modell die 13 Einzelknochen von Mittelhand und Handwurzel in Relation zum Radius, sowie die angekoppelten 14 Einzelphalangen auseinandergezogen (Abb. 1a, b).



Abb. 1a: Flachschnitt durch eine rechte Hand. Darstellung der Handgelenke. Palmaransicht (Nach J. Fanghänel et al. 2003).

Folgende *Besonderheiten* und Spezifitäten in der Handstruktur sind dabei zu beachten:

- Jeder Kontaktstruktur in der horizontalen Schnittfläche ist eine Drehachse als Krümmungskreismitelpunkt der jeweiligen Funktionsfläche realitätsnah zugeordnet.
- Hieraus entsteht ein theoretisches Modell jedes Handwurzelknochens (Abb. 2). Jede Ecke stellt die Position einer Drehachse/Krümmungsmittelpunkt dar.

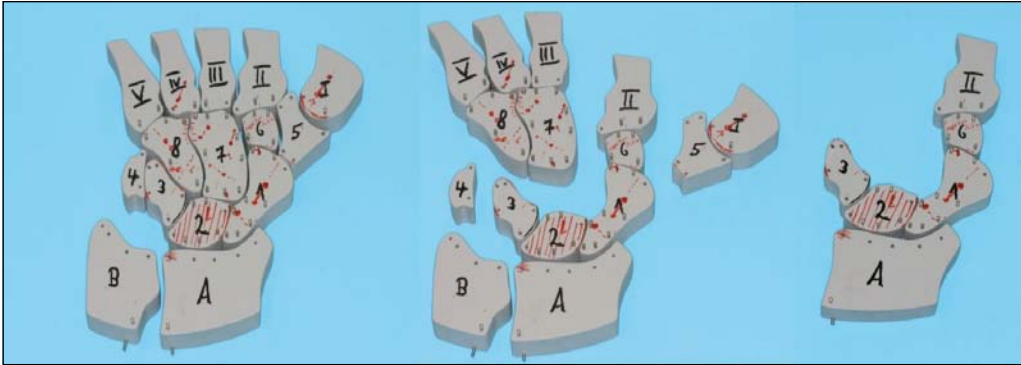


Abb. 1b: Ebenes Handmodell (li.), ebenes Handmodell auseinandergezogen (Mitte), ebenes Handmodell Gewölbeableitung (re.). A: Radius, B: Ulna, 1: Os scaphoideum, 2: Os lunatum, 3: Os triquetrum, 4: Os pisiforme, 5: Os trapezium, 6: Os trapezoideum, 7: Os capitatum, 8: Os hamatum, I-V: Ossa metacarpalia Phalangen abgesetzt. (aus L.-K. Meesenburg 2008).

- Entsprechend der Theorie der dimeren Ketten von kontaktierenden inkongruenten Funktionsflächen, unabhängig von gestreckter oder überschlagerer dimerer Kette, werden anschließend die einander in Funktion zugeordneten Drehachsen jeweils miteinander als „allgemeine dimere Kette“ in dem entstandenen auseinandergezogenen Modell verbunden.
 - Demzufolge entsteht aus der Verbindung der Drehachsen der „theoretischen Funktionsknochen“ und deren Vernetzung (Abb. 3: Überlagerung mit der anatomischen Struktur) ein theoretisches Netzwerk der Hand.
 - Es zeigt sich für die Hand die Entstehung eines Flechtwerkes von Achsvielecken; dennoch ist mit diesem Modell wegen der verwirrenden Verflechtung noch nicht eine klare organisatorische Grundstruktur abzuleiten (Abb. 3).
 - In dem allgemeinen Modell werden die Einzelknochen nicht nach den anatomisch abgeleiteten Vielecken dargestellt, sondern durch geometrische Einheitsmodelle wie Stange, Dreieck, Viereck, Fünfeck ersetzt (Abb. 4).
- Biomechanische Grundstrukturen.** Folgende Zusammenhänge wurden gefunden:
- *Biomechanische Gesamtverknüpfung der Hand über das Prinzip der D-Ketten und Zuordnung von Drehachsen.* Jedem Einzelknochen der Hand ist in jeder horizontalen Funktionsstruktur krümmungsbedingt als Krümmkreismittelpunkt jeder kontaktierenden Krümmung eine Drehachse zuzuordnen (Abb. 2, 3).
 - *Grundstruktur des getriebemechanischen Flechtwerks der Hand.* Eine eindeutige organisatorische Grundstruktur des Flechtwerks gelingt erst, wenn die an den anatomischen Größenverhältnissen konstruierten und geformten Gelenkvielecke zu einheitlichen klaren geometrischen Grundmodellen vereinfacht werden, wie:
 - zu Stangen mit zwei Drehachsen - z.B. Os metacarpale des Daumens
 - zu Dreiecken - mit drei Drehachsen - z.B. proximale Phalangen II-V
 - zu Vierecken - mit vier Drehachsen - z.B. Os hamatum
 - zu Fünfecken - mit fünf Drehachsen - z.B. Os capitatum

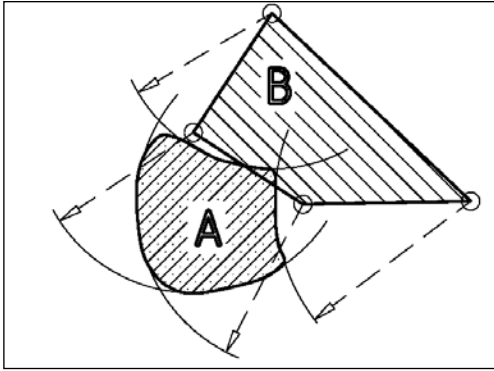


Abb. 2: Resultierende Rotationsachsen, abgeleitet aus der Krümmungs-Morphologie und theoretisches trapezoides Modell (jede Ecke stellt eine Drehachse dar). A = Os trapezoideum B = „Theoretisches Trapezoideum“ Os trapezoideum.

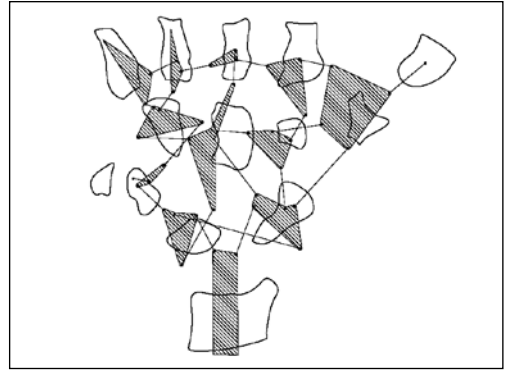


Abb. 4: Übersicht über die Schematische Grundkopplung Radius – Os lunatum – Os scaphoideum durch Einheitsmodelle und allgemeine D-Ketten (Erklärung siehe Text).

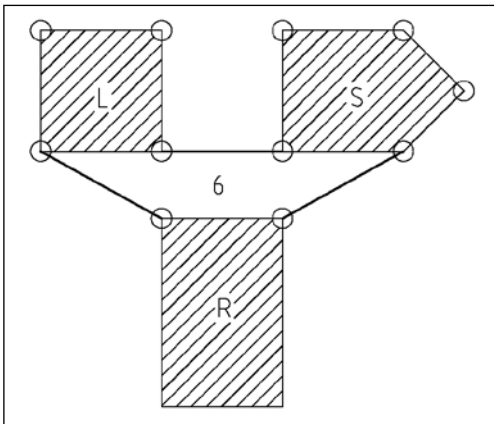


Abb. 3: Theoretisches Netzwerk. Modelldarstellung (ohne Fortsetzung zu den Phalangen).

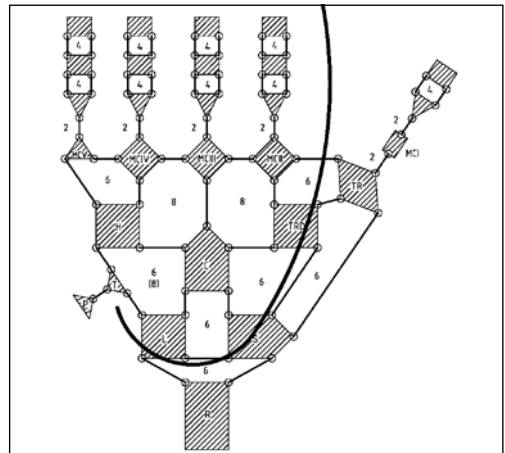


Abb. 5: Strukturelles Handmodell mit angedeutetem Handgrundgewölbe.

Aus diesen, allein aus der Achsenanzahl bedingten, *geometrischen Grundformen* gelingt in einfacher Weise durch das Zusammenkopplern von fünf Fünfecken, 17 Vierecken, sieben Dreiecken und einer Stange, durch allgemeine dimere Ketten, ein offensichtliches *Grundverflechtungsbild* der gesamten Hand abzuleiten.

Wir erkennen im Gesamtergebnis eine klare und wabenartige Aufbaustruktur der gesamten Hand aus Körpern mit zwei bis

fünf Achsen und aus Gelenkvielfachen von zwei bis acht Gelenken in der Kopplung (Abb. 5).

- *Aufbauregeln für Getriebe allgemein und das Getriebe der Handwurzel in der horizontalen Ebene.* Wird davon ausgegangen, dass das Geflecht von dimeren Ketten und Körpern der Handwurzel insgesamt ein *zwangsläufiges Getriebe* beinhaltet, so sind die Zwangslaufbedingungen und Getriebefreiheitsgrade durch die Aufbauregeln für Getriebe festgelegt (Luck,

Modler, 1990). Davon ausgehend, dass jeder frei im Raum bewegliche Körper sechs *Freiheitsgrade* besitzt, lässt darauf schließen, dass bei Körpern im Raum $6 \times (n - 1)$ Freiheiten vorliegen.

Dieser Sachverhalt beinhaltet aber, dass die Zahl der Freiheiten (b) durch die Zahl der Unfreiheiten (u) eingeschränkt wird. Nach Luck und Modler (1990) liefert die Differenz der Zahl der Freiheiten und der Summe der Unfreiheiten den Freiheitsgrad (f) des Getriebes:

$$f = b(n - 1) - \sum_{g=1}^e u$$

Da wir in dem dargestellten „Geflecht“ der Hand mit den Einzelknochen und den dimeren Ketten zusammen 32 Körper und 40 Gelenke abgeleitet haben, lässt sich in Verfolgung der Reihen mit 1, 2, 3 Freiheitsgraden in jeder Reihe ein Nahbereich von Körpern und Gelenken identifizieren, der den Ermittelten nahe ist. Ableitbar ist, dass durch Blockaden und damit die Ausschaltung von gelenkigen Verbindungen ebene Getriebe von 1, 2 oder 3 Freiheitsgraden entstehen können, entsprechend der gewünschten und erforderlichen Funktion.

Betrachten wir die Möglichkeit, von einer *kinematischen Kette* zu einem Getriebe zu kommen, so zeigt sich, dass wir in der Ableitung des Strukturmodells den umgekehrten Weg beschritten haben.

In Abb. 6 wird die mögliche Variation bei 8-gliedrigen kinematischen Ketten gezeigt. Dieser Sachverhalt verdeutlicht, dass bei einer 32-gliedrigen ebenen kinematischen Kette (wie wir sie in der Handwurzel vorfinden), eine große Variationsvielfalt vorhanden sein muss, insbesondere, wenn es sich um eine 32-gliedrige räumlich angeordnete Kette handelt, aus der in der „technischen Realisierung“

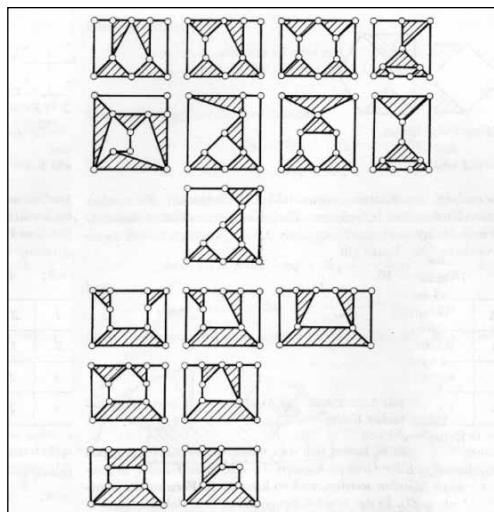


Abb. 6: Mögliche Formen der achtgliedrigen kinematischen Kette (aus: K Luck und K H Modler, 1990).

evolutionär unserer Hand eine besondere Form zukommt.

Hierbei dürften die gefundene und beschriebene kleine Variation von gestreckten und überschlagenen Ketten in diesem Spektrum Getriebevariationen darstellen, die bei minimaler Abwandlung ähnliche biomechanische Eigenschaften aufweisen.

Ebenso erwarten wir Abweichungen der Art der Ketten und deren Verschaltungen, wie auch Blockaden bei verschiedenen einfachen und komplexen Fehlbildungen, die auch die Hände betreffen, aber auch die Möglichkeit, dass besondere manuelle Fertigkeiten Variationen aufzeigen.

Fazit: Auf der Grundlage der Theorie der dimeren Ketten (Nägerl, 1990; Kubein-Meesenburg et al. 1990 a, b; 2001) und den Gesetzmäßigkeiten der Getriebetechnik nach Luck und Modler (1990) gelingt es somit (zumindest theoretisch und im Modell) neue Perspektiven des Funktionsverständnisses in Normogenese und Teratogenese der Hand zu entwickeln.

Diskussion. Gegenwärtig ist die Biomechanik der Hand, insbesondere der Mittelhand und der Handwurzel sowie die Funktion der letzteren im Zusammenwirken mit dem Radius, nur modellhaft und ansatzweise beschrieben. Hier besteht diesbezüglich eine Lücke im Schrifttum.

So sind die *3-Säulentheorien* der Hand (Navarro, 1937; Taleisnik, 1985) wohl eher ein Ergebnis anatomisch-bildhafter Betrachtung als eine korrekte funktionsbeschreibende biomechanische Darstellung, was bereits schon Sennwald (1987) aufgrund fehlender ligamentärer Verbindungen von Os lunatum und Os scaphoideum erkannte. Lichtman (1981) verweist mittels seiner *Ringtheorie* erstmals auf horizontale Säulen der Handwurzel und verlässt somit die vertikalen Säulen. Sennwald (1987) sieht auch in dieser Theorie kein ausreichend erklärendes Stabilitätskonzept, behält aber die Auffassung der horizontalen Säulen in seiner Weiterführung der Ringtheorie nach Lichtman (1981) bei.

Gelenkkontakte lassen sich bei Kraftschluss in der ebenen Bewegung als D-Gelenkketten darstellen (Nägerl, 1990; Kubein-Meesenburg et al., 1990 a, b, 2001). Beispiele für überschlagene D-Ketten stellen das menschliche Hüftgelenk, das mediale Kompartiment des Kniegelenks sowie die Fingergelenke dar. *Gestreckte dimere Ketten* finden sich u. a. im lateralen Kompartiment des Knies sowie in der protrusiv okklusal-artikulären Funktion des Kiefergelenkes. Mehrere dimere Ketten lassen sich zu Reihen- bzw. Parallelschaltungen koppeln. Eine *Reihenschaltung* von dimeren Ketten findet sich beispielsweise im menschlichen Finger: Fingergrundgelenk, proximales Interphalangealgelenk sowie distales Interphalangealgelenk bilden eine Reihenschaltung von drei überschlagenen dimeren Gelenkketten.

Die Reihenschaltung der Gelenke des Zeigefingers setzt sich in dieser Anordnung möglicherweise über den des Os metacarpale II auf einen parabelförmigen Bogen der Handwurzelknochen fort und zeichnet sich so ggf. durch eine besonders hohe Stabilität aus, was sich aus Versuchen mit entsprechenden dimeren Ketten in Simulation des Zahnbogens (Ihlow et al., 2004) ableiten ließ. Die Interphalangealgelenke in der Horizontalen selbst bilden wiederum eine Parallelschaltung aus dimeren Ketten.

Die *Variationen* bei einer 8-gliedrigen kinematischen Kette verdeutlichen, dass bei einer 32-gliedrigen ebenen kinematischen Kette eine sehr große Variationsvielfalt vorhanden sein muss. Funktionsvariationen, Bewegungseinschränkungen, usw. lassen vermuten, dass spezielle Kettenvariationen zugeordnet werden können. MRT-Aufnahmen müssten diese These beweisen oder ablehnen lassen.

Pathologische/Teratologische Veränderungen mit Folgen für die Gelenkmechanik. Fehlbildungen und Frakturen, die die Knochenvernetzung stören, sind:

- Systemerkrankungen (Osteogenesis imperfecta congenita, Chondrodysplasia fetalis),
- angeborene lokale Fehlbildungen (Klumphand, Varianten der Thalidomidextremitäten),
- Frakturen, Luxationen (Kahnbeinfraktur, De Quervain-Fraktur, perilunäre Handwurzelluxation),
- aseptische Knochennekrosen (Lunatummalazie).

Wir können feststellen, dass das *biomechanische Grundnetzwerk* der Hand über die Theorie der D-Ketten und die Gesetzmäßigkeiten der Getriebelehre abzuleiten ist. Dabei haben wir bei der Ableitung dieses Modells den gegensätzlichen Weg zu

der in der Getriebelehre angewandten Ableitung von zwangsläufigen Getrieben verwendet. Da jedoch aus einer 32-gliedrigen Kette eine große Anzahl von Variationen resultiert, wird deutlich, dass auch das *getriebemechanische Verständnis* zukünftig noch erhebliche Forschungsarbeit beanspruchen wird und die Zuordnung von besonderen Funktionsbegabungen oder eine Abweichung bei Fehlbildungen in ihrer Deutung als wissenschaftliche Aufgabe noch vor uns liegt.

Literatur

- Dumont C, Albus G, Kubein-Meesenburg D, Fanghänel J, Stürmer KM, Nägerl H (2008). Morphology of the Interphalangeal Joint Surface and its Functional Relevance. *Hand Surg* 33A, 9-18.
- Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R (Hrsg), (2003). *Waldeyer, Anatomie des Menschen*. De Gruyter, Berlin, New York, 684.
- Ihlow D, Kubein-Meesenburg D, Fanghänel J, Lohrmann B, Elsner V, Nägerl H (2004). Biomechanics of the Dental Arch and Incisal Crowning. *J Orofac Orthop* 65, 5-12.
- Kubein-Meesenburg D, Nägerl H, Fanghänel J (1990a). Elements of a General Theory of Joints. 4. Couplet Joints as Simple Gear Systems. *Anat Anz* 172, 309-321.
- Kubein-Meesenburg D, Nägerl H, Fanghänel J (1990b). Elements of a General Theory of Joints. 5. Basic Mechanics of the Knee. *Anat Anz* 173, 131-142.
- Kubein-Meesenburg D, Ihlow D, Fanghänel J, Nägerl H (2001). Zur Biomechanik der Stabilität des Zahnbogens und der Kette der Fingergelenke. *Ann Anat, Suppl* 183, 9-10.
- Lichtman DM (1981). zit n Sennwald G, (1987). *Das Handgelenk*. Springer, Berlin, 41-45.
- Luck K, Modler KH (1990). *Getriebetechnik: Analyse, Synthese, Optimierung*. Springer by Akademie-Verlag Berlin.
- Meesenburg L-K (2008). *Zur Biomechanik der Hand – Eine theoretische Studie*. Med Diss, Univ Greifswald.
- Nägerl H (1990). *Biomechanische Prinzipien in Diarthrosen und Synarthrosen*. Med Habil Schr, Univ Göttingen.
- Nägerl H, Burfeind H, Kubein-Meesenburg D, Fanghänel J (1998). Mechanische Funktion des menschlichen Fingers. Teil I: Anatomische Begründung eines Funktionsmodells. *Ann Anat, Suppl* 180, 151.
- Navarro A (1937). Zit n Sennwald G, (1987). *Das Handgelenk*. Springer, Berlin.
- Schmidt H, Lanz U (1985). *Chirurgische Anatomie der Hand*. 2. Aufl., G. Thieme, Stuttgart, 55 – 60.
- Sennwald G (1987). *Das Handgelenk*. Springer, Berlin.
- Taleisnik J (1985). Zit n Schmidt H, Lanz U (1985). *Chirurgische Anatomie der Hand*. 2. Aufl., G. Thieme, Stuttgart, 55-60.
- Ziehn C, Kubein-Meesenburg D, Fanghänel J, Nägerl H (1997). Vergleich der Krümmungsmorphologie der Metacarpophalangealgelenke II-V. *Ann Anat, Suppl* 179, 194-197.

Autoren

Prof. Dr. med. dent.
Dietmar Kubein-Meesenburg,
Prof. Dr. rer. nat. Hans Nägerl,
Dr. med. Larissa-Katharina Meesenburg,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
D-37099 Göttingen

Prof. Dr. med. Dr. med. dent Peter Proff,
Prof. Dr. med. Jochen Fanghänel,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
D-93053 Regensburg

Überzählige Fußknochen: Phylogenetisch, ontogenetisch-teratologisch, pathogenetisch?

Stefan Rammelt, Andreas Prescher

Einleitung. Überzählige Knochen können am Fuß an fast jeder Lokalisation auftreten. Ihre Ursachen sind vielgestaltig und zum Teil auch umstritten. So gibt es exemplarisch zur Entstehung des häufigsten *akzessorischen Fußknochens*, des Os trigonum am Hinterrand des Talus, gleich 3 verschiedene Theorien: eine phylogenetische, welche das *Os trigonum* als entwicklungsgeschichtliches Relikt des Os intermedium tarsi ansieht, eine ontogenetische, welche von zwei separaten Knochenkernen während der Embryonalentwicklung ausgeht und eine posttraumatische, welche eine fehlverheilte Fraktur des Proc. posterior tali annimmt. In letzterem Falle wird nicht von einem Os trigonum gesprochen, welches seinen Namen dem dreieckigen Profil in der Horizontalebene verdankt und einen kleinen knöchernen Steg zur Grube der Flexor hallucis longus Sehne übrig lässt. Die verschiedenen Theorien zur Entstehung und die zum Teil von verschiedenen Autoren vorgebrachten „Erstbeschreibungen“ haben allerdings bei vielen akzessorischen Fußknochen auch zu einer Begriffsverwirrung geführt.

Die *Genese* überzähliger Fußknochen kann grob in folgende Gruppen eingeteilt werden:

- phylogenetisch: Residuen entwicklungsgeschichtlich aufgetretener Fußknochen oder überzähliger Strahlen .
- ontogenetisch: doppelt angelegte Knochenkern in der Embryonalentwicklung, persistierende Apophysen in der Wachstumsphase, inkomplette Koalitionen.
- posttraumatisch: knöcherne Bandausrisse, Pseudarthrosen, Sequester nach juvenilen oder erworbenen Osteonekrosen, Osteophyten und Syndesmophyten nach abgelaufenem Trauma.
- Häufig ist der definitive Beweis nicht sicher zu erbringen. Zudem unterliegt auch die Anzahl und Form der am Fuß vorkommenden Sesambeine einer hohen Variabilität.

Phylogenese. Eine Vielzahl akzessorischer Fußknochen lassen sich in der vergleichenden Anatomie aus der Entwicklung vom Reptilien- zum Säugetierfuß erklären. Steiner (1942) untersuchte intensiv die Baupläne des Gliedmaßenskelettes bei Schwanzlurchen (Urodelen) und primitiven Landwirbeltieren (Stegocephalen) im Vergleich zu den Säugetieren (Abb. 1). Amphibien verfügen über ein Os fibulare (unter der Fibula), aus welchem sich der Calcaneus entwickelt und ein Os tibiale (unter der etwa gleich starken Tibia), welches beim Menschen gelegentlich als Os tibiale externum medial und proximal des Os naviculare anzutreffen ist. Zwischen beiden liegt bei Reptilien ein Os intermedium tarsi, welches nach Ansicht einiger Autoren mit den oder dem am meisten proximal gelegenen der am Reptilienfuß vorkommenden vier Ossa tarsalia verschmilzt und den Talus bildet (Gegenbaur, 1864; Pfitzner, 1896; Steiner, 1942). Diese Ansicht wird von anderen Anatomen nicht geteilt (Lewis, 1964). Das Os naviculare entstand mutmaßlich durch eine Verschmelzung der zwei oder drei distalen Ossa centralia, was eine gelegentliche

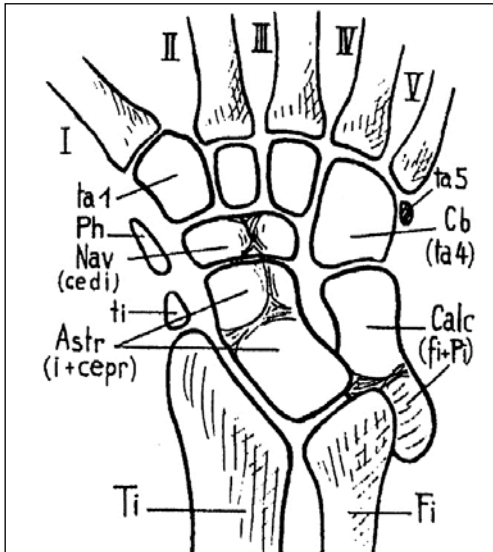


Abb. 1: Aufbau des Tarsus beim Säugetier mit rudimentären Knochenelementen (ti=Os tibiale [externum], ta5 = Os tarsale 5 [Os Vesalianum], Ph=Prähallux [rudimentärer Strahl]) sowie der erkennbaren Verschmelzung tarsaler Knochen wie der Ossa centralia distalia (cedi) zum Os naviculare (Nav), der Ossa centralia proximalia (cepr) mit dem Os intermedium (i) zum Astragalus (Astr.=Talus) und dem Os fibulare (fi) sowie Pisiforme (Pi) zum Calcaneus (Calc). (Aus H. Steiner, 1942).

Zweiteilung erklären kann (Os naviculare bipartitum). Die Ossa cuneiformia I-III haben ihre phylogenetische Entsprechung in den Ossa tarsalia I-III, das Os cuboideum in den Ossa tarsalia IV-V. Das sehr seltene Auftreten eines Os Vesalianum an der Spitze der Tuberositas ossis metatarsalis V könnte also einer unvollständigen Verschmelzung der Ossa tarsalia IV und V bzw. einem rudimentären Os tarsale V entsprechen. Das nicht seltene Os intermetatarsale zwischen den Basen der Ossa metatarsalia I und II könnte einem regredienten Binnenstrahl entsprechen.

Ontogenese. Während der Embryonalzeit wiederholen sich im Zeitraffer zahlreiche phylogenetische Entwicklungen. So ist der knorpelige Talus eines 6 Wochen alten

Embryos zwischen die annähernd gleich kräftige Tibia und Fibula eingekeilt und weist im Folgenden ein asymmetrisches Wachstum und deutlichen Positionswechsel zu Tibia, Fibula und Calcaneus auf (Olivier, 1962). Die Ossifikation der Fußknochen beginnt mit den Ossa metatarsalia und der Endphalanx der Großzehe am Ende des 2. Schwangerschaftsmonats und setzt sich bis in die Pubertät fort. Für das Os cuboideum und das Os naviculare sind regelmäßig zwei Ossifikationskerne beschrieben, für den Calcaneus, Talus und die Ossa cuneiformia ist das Auftreten eines zweiten Ossifikationskernes nicht konstant (Hasselwander, 1903). Erfolgt während der Fetalperiode eine unvollständige Verschmelzung, so können seltene Doppelungen wie das Os cuneiforme perfecte bipartitum, das Os naviculare bipartitum oder der Talus bipartitus (Abb. 2) entstehen (Gruber, 1864; Volk, 1937; Rammelt et al., 2011).

Während der postnatalen Entwicklung entstehen an verschiedenen Fußknochen *exzentrische Ossifikationszentren* (Apophysen). Regelmäßig auftretende *Apophysen*



Abb. 2: Talus bipartitus. Der akzessorische Knochen am Hinterrand des Talus ist deutlich größer als ein Os trigonum und artikuliert sowohl zum Taluskorpus als auch zur Tibia und zum Calcaneus.

finden sich am Tuber calcanei und der Basis des Os metatarsale V, unregelmäßig auftretende in ca. 20% am Malleolus medialis und nur etwa 1% am Malleolus lateralis (Powell, 1961). Letztere können bei Persistenz zu einem Os subtibiale oder Os subfibulare führen. Die Apophyse des Calcaneus am Tuber ist im seitlichen Röntgenbild bei Mädchen zwischen 5 und 13 Jahren, bei Jungen zwischen 7 und 15 Jahren sichtbar. Gelegentlich kommt es zu einer entzündlichen Veränderung bzw. Überlastung (Morbus Sever), nur fallweise ist die akute Fraktur dieser Apophyse beschrieben (Jung et al., 2008). In jedem Falle jedoch kommt es zu einem Verschmelzen der Apophyse mit dem Corpus calcanei während der Pubertät. Das sehr seltene Os subcalcis (Milliken, 1935) liegt unterhalb des Tuber calcanei und weder im Bereich der ehemaligen Apophyse noch des plantaren Fersenspornes. Die Apophyse an der Tuberositas ossis metatarsalis V ist bei Mädchen zwischen 10 und 12 Jahren und bei Jungen zwischen 12 und 15 Jahren sichtbar. Eine Traktionsapophysitis (Morbus Iselin) heilt spontan, ggf. unter kurzzeitiger Ruhigstellung (3 Wochen) in einer Schiene, aus. Ein persistierender Knochenkern nach Apophysitis ist von einem Os vesalianum an dieser Stelle abzugrenzen.

Pathogenese. Zahlreiche *Ossikel* am Fuß weisen eine traumatische Genese auf (Abb. 3). Sie finden sich typischer Weise als knöcherne Bandausrisse (Avulsionen) infolge von (Sub-)luxationen und sind oft schwer von anlagebedingten überzähligen Knochen (im Folgenden in Klammern) an selber Lokalisation abzugrenzen. Posttraumatische Ossikel finden sich typischer Weise unterhalb des Außenknöchels (Os subfibulare), des Innenknöchels (Os subtibiale), am Oberrand des Proc. anterior calcanei (Calcaneus secundarius), des Talus (Os supratolare)

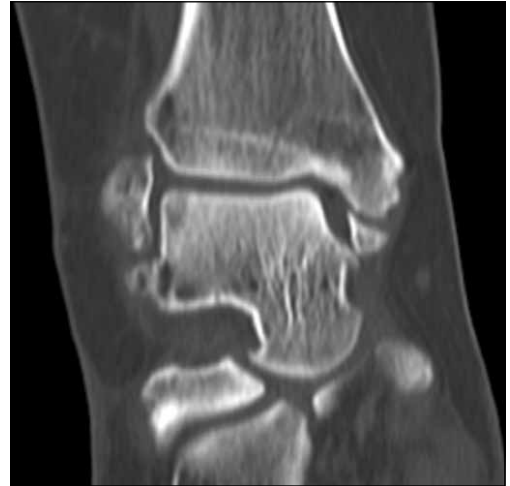


Abb. 3: Typische posttraumatische Ossikel unter der Fibula und Tibia im Verlauf der Kollateralbänder als Residuen von knöchernen Avulsionen. Aufgrund der direkten Irritation der medialen und lateralen Facette des Talus wurde eine Resektion erforderlich.

oder des Os naviculare (Os supranaviculare) und an der Basis des Os metatarsale V (Os vesalianum).

Therapeutische Relevanz. Die Kenntnis der Lage und Häufigkeit akzessorischer Fußknochen ist auch für den praktizierenden Chirurgen und Orthopäden von großer Bedeutung. Die Therapie richtet sich *unabhängig* von der Genese nach der individuellen Symptomatik und folgt den nachstehenden Grundsätzen (Rammelt et al., 2011):

- keine Therapie bei asymptomatischen Ossikeln
- Resektion symptomatischer Ossikel, insbesondere bei Gelenkiritation
- Refixierung zur Wiedererlangung der Stabilität (bei knöchernen Bandausrissen) bzw. der Gelenkkongruenz (bei speziellen Formen des Talus bipartitus)
- Arthrodesen bzw. Tenodesen bei symptomatischer Arthrose oder degenerativer Sehnenruptur.

Literatur

Gegenbaur C (1864). Untersuchung zur vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere. I. Carpus und Tarsus. Engelmann, Leipzig.

Gruber W (1864). Vorläufige Mittheilung über die secundären Fusswurzel-Knochen des Menschen. Arch Anat Physiol, 286-290.

Lewis OJ (1964). The homologies of the mammalian tarsal bones. J Anat Lond 98, 195-208.

Hasselwander A (1903). Untersuchungen über die Ossifikation des menschlichen Fußskeletts. I. Einleitung. Z Morphol Anthropol 5, 438-508.

Jung ST, Cho SB, Kim MS, Lee JJ, Lee JH (2008). Calcaneal apophyseal fractures in young athletes: two case reports. J Pediatr Orthop B. 17, 11-14.

Milliken RA(1935) Os subcalcis. Am J Surg 37, 116-117.

Müller W (1927). Über eine eigenartige doppelseitige Veränderung des Os naviculare pedis beim Erwachsenen. Dtsch Z Chir 201, 84-89.

Olivier G (1962). Formation du squelette des membres. Paris, Vigot Frères.

Pfützner W (1896). Beiträge zur Kenntnis des menschlichen Extremitätenskeletts. VII. Die Variationen im Aufbau des Fußskeletts. Schwalbe's Morphol Arb. 6, 245-527.

Powell HDW (1961). Extra centre of ossification fort he medial malleolus in children: incidence and significance. J Bone Joint Surg (Br).43, 107-113.

Rammelt S, Zwipp H, Prescher A (2011). Talus bipartitus: A rare skeletal variation. A report of four cases. J Bone Joint Surg (Am) 93, e21 (1-9).

Sarrafian SK (1993). Anatomy of the foot and ankle, 2nd ed., Philadelphia, Lippincott.

Steiner H (1942). Der Aufbau des Säugetier-Carpus und -Tarsus nach neueren embryologischen Untersuchungen. Rev Suisse de Zool 49, 217-223.

Autoren

Prof. Dr. med. Stefan Rammelt,
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscher Str. 74
D-01307 Dresden

Prof. Dr. med. Andreas Prescher,
Lehrstuhl für Molekulare und Zelluläre Anatomie, Prosektur
Universitätsklinikum Aachen
Wendlingweg 2
D-52057 Aachen

Von Hirschen und Menschen. Über ektodermale morphologische Reaktionen auf organferne Störfaktoren

Hubert Seipelt, Therese Schneider

Einleitung. Angesichts der dominierenden Bedeutung, die die Jagd für die Entwicklung und Erhaltung schon der frühen Menschheit hatte (Jäger und Sammler), ist es nicht verwunderlich, dass ein in seiner Erscheinung und Wichtigkeit für die Ernährung so markantes Tier wie der *Hirsch* das intensive Interesse bereits unserer Vorfahren fand. So gibt es sowohl in der keltischen wie auch germanischen und antiken griechisch-römischen Mythologie, aber auch im außereuropäischen Bereich, insbesondere in Asien, zahlreiche Bezüge zu diesem Geschöpf, das sowohl durch seinen auffälligen Kopfschmuck, aber auch ganz profan als Nahrungsmittel die Menschen beschäftigte (Wagenknecht 1981, 1996; Coenen und Holzapfel, 1987). Auch in den religiösen Bereich fand diese Thematik Eingang (St. Hubertus von Lüttich).

Das Einhorn, eine phantastische Metamorphose und Deduktion, wurde sogar Repräsentant des Guten schlechthin.

Das *Geweih*, der imposante Kopfschmuck des männlichen Tieres, dient bis heute als Trophäe, Schmuck sowie Symbol der Männlichkeit und Kraft nicht nur bei mit der Jagd und dem Wald Beschäftigten. Aber auch seine Regelwidrigkeiten, Form- und Strukturabweichungen, erfuhren ein großes Interesse. Zahlreiche Jagdmuseen (Moritzburg bei Dresden, München, Groß Schönebeck bei Berlin und viele andere), sind dafür beredte Zeugnisse (Abb. 1,2).

Strukturforschung. Das Geweih ist in seiner Morphe außerordentlich *individuell* und so einem Tier zugeordnet, dass ein Vergleich mit dem Fingerabdruck des

Menschen nicht übertrieben erscheint. Seine messbare *Variabilität* ist so groß, dass zwei völlig gleichgestaltete Geweihe kaum zu finden sind. Das bedeutet aber auch, dass eine feste Grenze zwischen „normal“ und „regelwidrig“ schwer zu ziehen ist (Berthold, 1831; Bubenik, 1956, 1966).

Die *Struktur des Geweihs* wird durch zahlreiche Faktoren determiniert, so im Wesentlichen durch:

- die genetische Basis,
- das Alter des Tieres,
- territoriale und klimatische Bedingungen,
- die Ernährung und den Ernährungsstand,
- den Hormonstatus,
- den Stoffwechsel, aber auch toxische, krankheitsbedingte wie auch traumatische Einflüsse, und zwar auch dann, *wenn letztere organfern, also geweihfern, stattfinden.*

So führt die Verletzung eines Laufs, z. B. eine Beinfraktur, zur Formabweichung der kontralateralen Geweihstange. Eine Schädelverletzung bedingt in der Regel einen ipsilateralen Geweihsschaden (Heck, 1956; Wagenknecht 1996).

Testosteronmangel kann Geweihreduzierung bis zur Geweihlosigkeit zur Folge haben. Ein verändertes Verhältnis zwischen STH und Testosteron findet in Hypo- oder Hypertelie seinen Niederschlag.

Da das Geweih im späten Winter, häufig im Februar/März, abgeworfen und darauf wieder neu aufgebaut wird, erfolgt die Bildung des neuen Kopfschmuckes nach



Abb. 1: Hirschgeweih. Jagdmuseum Groß Schönebeck bei Berlin.

Behebung des Schadens und Elimination des Störfaktors wieder in regelrechter oder doch normalerer, korrigierter Weise (Wagenknecht, 1996).

Die Regelmäßigkeit der Seitenrelationen zwischen Ort der Störung und dem Geweih legt ein neurogenes Signal nahe. Darüber hinaus können aber auch andere Faktoren (z. B. humoraler Art) eine Rolle spielen.

Hierbei ergibt sich folgende brennende Frage:

Ist das Geweih das einzige Organ des Tieres, das durch eine Schädigung verändert wird? Wie greift eine Störung in den normalen, physiologischen Ablauf ein? Welche kompensatorischen Mechanismen werden aktiv?

Aber mit diesen Fragestellungen weitet sich das Problemfeld weit über die „Hirschheit“ aus. Was alles wird bei uns Menschen durch ein Trauma, allgemei-

ner: durch einen *Störfaktor* ausgelöst? Aus der nahezu unübersehbaren Vielzahl der Veränderungen geringeren oder stärkeren Maßes bei einer Irritation in der Symphonie der physiologischen Abläufe seien lediglich erwähnt:

- die schweren Depressionen nach einem Myokardinfarkt,
- posttraumatische Reaktionen bei Kriegsteilnehmern,
- Schizophrenien nach einem Schädel-Hirn-Trauma (Lindemann, 2005; Marquardt et al., 2012; Wall, 2012).

Und hier stellt sich wiederum die Frage, wie kann, wenn überhaupt, das Ungebo-rene in traumatische bzw. posttraumatische Aktions- und Reaktionskreise, die bei der Mutter stattfinden, einbezogen werden, und welche Ergebnisse können diese Vorgänge haben (Gluckman, 1986; Webster et al., 1987; Paarlberg et al., 1995; Connolly et al., 1997; Brodsky und Christov, 2004; Gluckmann und. Hanson, 2004; Buonocore und Belleni, 2010; Zhang et al., 2010)?

Bei 0,075 bis 0,1 % aller geborenen Kinder werden *Chromosomenanomalien* diagnostiziert, die Ursachen von Fehlbildungen sind, dabei in 0,05 % bei Kindern von Müttern, die jünger, in 0,15 – 0,25 % von Müttern, die älter als 35 Jahre sind.

Dieser Hinweis auf eine „Alterung der Eizellen“ kann als ein Summationseffekt einer unbekannten Anzahl und Qualität von Stör-(Schädigungs)faktoren für diese gedeutet werden, wobei unterschiedliche Suszeptibilitäten der einzelnen Chromo- oder Episomen sowie unmittelbar der Zellorganellen anzunehmen sind (z. B. der Disjunktion der Chromosomen 21). Der Terminus „*Spontanmutation*“ ist schließlich auch nur ein Ausdruck unserer Unwissenheit auf diesem Gebiet.

Unabhängig vom Alter der Mutter, also offenbar auch von einer „Alterung der Eizelle“, scheinen Fehlbildungen wie

- Neuralrohrdefekte,
- Anomalien des Herzens und der großen Gefäße,
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zu sein.

Ein hoher pränataler *Testosteronspiegel* soll zu einer Imbalance des Hirnwachstums mit Verlangsamung der Entwicklung der linken Hemisphäre zugunsten der rechten führen mit konsekutiven Defizienzen wie Dyslexie, Stottern, Autismus, Migräne und auch reduzierten Immunfunktionen. In einer mehrjährigen Studie in North-Carolina wurden bei 5 Kindern, bei deren Müttern während der Schwangerschaft wegen einer schweren Colitis eine Kolektomie vorgenommen werden musste, keine Schäden festgestellt.



Abb. 2: Hirschgeweihe. Jagdmuseum Groß Schönebeck bei Berlin.

Welche Anteile des „Cocktails“, die durch und nach einer Schädigung irgendwo im Körper als Reaktion auf einen Insult produziert bzw. freigesetzt werden, in der Lage sind, die *Plazentaschranke* zu passieren, und welche permanenten Effekte diese beim Ungeborenen oder an der Ei- oder Samenzelle zu entfalten vermögen, ist Gegenstand intensiver Forschung, die sich freilich bisher vornehmlich auf empirisch-statistische Befunderhebungen stützt. Wohlbekannt sind andererseits Einflussnahmen auf die embryonale Entwicklung durch bestimmte *Fremdstoffen* (Arzneimittel, Gifte, zu hoch oder zu niedrig verabreichte, primär ungefährliche Stoffe) sowie physikalische Noxen.

Um Schäden wirksam zu vermeiden, wäre es wünschenswert, neben den entwicklungsmechanischen teratologischen Studien, vergleichende, epidemiologische, topologische, ethnologische, kulturell-soziologische Studien zur Ursachenforschung durchzuführen.

Eine subtile Familien- und Eigenanamnese, auch der aktuellen und anamnestischen Pharmakotherapie sowie der Analyse der Umgebung der Mutter könnten ebenfalls Hinweise auf *Kausalzusammenhänge* aufzeigen. Eine möglicherweise internationale Erfassung dieser Daten könnte in einem zentralen Register auf Fakten aufmerksam machen, die bislang gar nicht oder nicht genügend beachtet worden sind.

Literatur

Bartanusz V, Ziu M, Wood LE, Caron JL (2012). Delayed post-traumatic spinal cord infarction in an adult after minor head and neck trauma. J Med Case Report 6, 314-317.

Berthold AA (1831). Über das Wachstum, den Abfall und die Wiedererzeugung des Hirschgeweihs. Beiträge zu Anatomie, Zootomie und Physiologie. Dieterich, Göttingen, 906-907.

- Brodsky D, Christov H (2004). Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med* 19, 307–314.
- Bubenik AB (1966). *Das Geweih*. Parey Verlag, Hamburg, Berlin.
- Buonocore G, Belleni C (2010). Neonatal pain and oxydative stress. *Minerva Pediatrica* 63 (Suppl. 1), 331–336.
- Coenen D, Holzapfel O (1987). *Lexikon der germanischen und keltischen Mythologie*. Herder Verlag, Freiburg.
- Connolly AM, Katz LV, Bash KL, Mahon MJ, Hansen E (1997). Trauma and pregnancy. *Amer J Perinatol* 14, 331–336.
- Deutz A, Gasteiner J, Buchgräber K, Völk, Haller B (2009). *Fütterung von Reh- und Rotwild*. Stöcker Verlag, Graz, Stuttgart, 96–100.
- Gluckman PD (1986). The role of pituitary hormones, growth factors and insulin in the regulation of fetal growth. *Rev Reprod Biol* 8, 1–60.
- Gluckman PD, Hanson MA (2004). Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Seminars in Fetal & Neonatal Med* 9, 419–425.
- Heck L (1956). *Der Rothirsch*. 2. Aufl., Parey Verlag Hamburg, Berlin.
- Lindemann WB (2005). *Die Schizophrenie nach Schädel-Hirn-Trauma*. Inaug Diss, Ruhr-Universität Bochum.
- Marquardt S (2007). *Lipidperoxydation und lokale histologische Veränderungen nach experimentellem Thoraxtrauma im Tiermodell der Ratte*. Inaug Diss, Universität Ulm.
- Paarlberg KM, Vingerhoets AD (1995). Psychosocial factors and pregnancy outcome, a review with emphasis on methodological issues. *J Psychosomatic Res* 39, 563–595.
- Stinglwagner KF, Haseder I (2004). *Das große Kosmos Jagdlexikon*, Franckh-Kosmos Verlag, Stuttgart, 253–267.
- Wagenknecht E (1981). *Das Rotwild. Biologische Grundlagen und Bewirtschaftung*. Deutscher Landwirtschaftsverlag, Berlin.
- Wagenknecht E (1996). *Der Rothirsch*. Bd. 129. Neue Brehm-Bücherei, Magdeburg.
- Wall PL (2012). Posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury in current military populations A critical analysis. *J Amer Psychiatr Nurses Associat* 18, 278–298.
- Webster W, Lipson AH, Brown PD (1987). Trauma in pregnancy and fetal malformations. *Teratology* 35, 253–262.
- Zhang J, Merialdi M, Platt LD, Kramer MS (2010). Definition normal and abnormal growth. Promises and challenges. *Amer J Obstet Gynecol* 202, 522–528.

Autoren

Prof. Dr. Hubert Seipelt,
Therese Schneider,
Herkomer Strasse 5
D-12435 Berlin

IV. Experimentelle Studien zur Teratologie

Zur teratologischen Wirkung der Hypermethioninämie – Eine tierexperimentelle Studie

Piero Römer, Peter Proff, Jens Weingärtner

Einleitung. Störungen des *Methylierungszyklus* (Abb. 1a, b) können zu einer starken Zunahme von Homocystein und Methionin im Plasma führen. Die Akkumulation von Homocystein und Methionin im Plasma kann Organschädigungen, Wachstumsstörungen und neurodegenerative Erkrankungen hervorrufen (Dever und Elfarra, 2010). Das Ziel dieser Untersuchung war es, die Wirkung von maternaler *Hypermethioninämie* auf die Entwicklung der Nachkommen zu untersuchen. Weiterhin sollte analysiert werden, ob die Hypermethioninämie von Muttertieren eine histologische Veränderung der *Synchondrosis sphenooccipitalis* bei den Nachkommen bewirkt, welches ein wichtiges kraniofaziales Wachstumszentrum darstellt.

Material und Methoden. Für den Tierversuch wurden LEW.1W-Ratten verwendet und verpaart. Die trächtigen Tiere der Untersuchungsgruppe wurden ab dem 18. Gestationstag mit einer Spezialdiät mit einem 4.2%igen Methioninanteil gefüttert, um eine Hypermethioninämie zu induzieren. Die Nachkommen (n=10) der Kont-

roll- und Untersuchungsgruppe wurden am Tag 10 und 20 postnatal getötet, um die *Synchondrosis sphenooccipitalis* für eine histologische Untersuchung zu gewinnen. Für die histologische Untersuchung wurden Paraffinschnitte der *S. sphenooccipitalis* mit einer HE- und Pentachromfärbung angefärbt und histomorphometrisch untersucht.

Ergebnisse. Die induzierte Hypermethioninämie der Muttertiere führte zu signifikanten *Wachstumsstörungen* bei den Nachkommen (Tab. 1). Die histologische Untersuchung der *Synchondrosis sphenooccipitalis* ergab ebenso eindeutige Größenunterschiede in der Reservezone und in der proliferativen Zone des Wachstumsknorpels am 10. Tag postnatal (Abb. 2 und 3). Am Tag 20 postnatal waren keine eindeutigen histomorphometrischen Unterschiede nachweisbar (Tab. 2).

Diskussion. Die Untersuchung zeigte, dass die maternale Hypermethioninämie die postnatale Entwicklung der Nachkommen hemmt. Wir konnten zeigen, dass die

Tab. 1: Untersuchung der Gewichtszunahme der Nachkommen am Tag 10 und 20 postnatal.

Control	Weight	Experimental group	Weight in g	p
at day 10 p.n.	18.9 ± 1.1	At day 10 p.n.	9.8 ± 0.4	p<0.0001
at day 20 p.n.	39.44 ± 1.7	At day 20 p.n.	19.8 ± 3.2	p<0.0001

Tab. 2: Ergebnis der histomorphometrischen Untersuchung der *Synchondrosis spenooccipitalis* von Tieren am Tag 10 und 20 postnatal (Nach P. Roemer et al., 2012).

Day 10	Control group (µm)	Experimental group (µm)	p-value (Student's t-test)
Hypertronic zone	207.6 ± 18.2	194.9 ± 10.1	p = 0.108
Proliferative zone	213.8 ± 5.5	172.3 ± 8.6	p < 0.0001
Resting zone	128.1 ± 11.2	110.7 ± 13.7	p = 0.014
Day 20	Control group (µm)	Experimental group (µm)	p-value (Student's t-test)
Hypertronic zone	178.1 ± 9.9	171.5 ± 13.7	p = 0.332
Proliferative zone	159.4 ± 17.3	163.7 ± 8.7	p = 0.624
Resting zone	94.9 ± 8.8	95.3 ± 13.2	p = 0.516

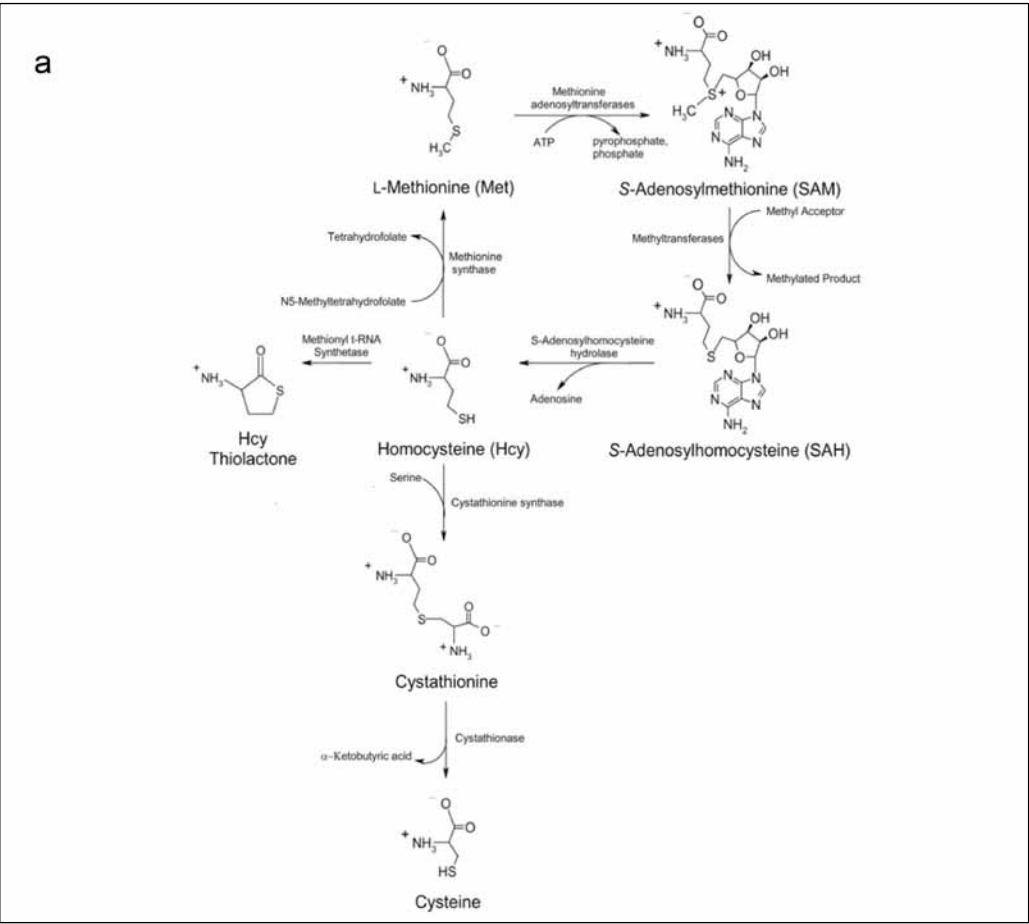


Abb. 1a: Der Methylierungszyklus beim Menschen (Aus: J. Dever, A. Elfarra, 2010).

Hypermethioninämie zeitweise histomorphometrische Veränderungen der *Synchondrosis sphenooccipitalis* bewirkt, welches möglicherweise zu Veränderungen der chondralen Ossifikation führen kann.

Literatur

Dever J, Elfarra A (2010). The Biochemical and Toxicological Significance of Hypermethionemia: New Insights and Clinical Relevance. Expert Opin Drug Metab Toxicol 6, 1333-1346.

Roemer P, Weingärtner J, Desaga B, Kubein-Meesenburg D, Reicheneder C, Proff P (2012). Effect of excessive methionine on the

development of the cranial growth plate in newborn rats. Arch Oral Biol 57, 1225-1230.

Autoren

Dr. rer. nat. Piero Römer,
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Proff,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

Dr. med. vet. Jens Weingärtner,
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Universitätsmedizin Greifswald
Friedrich-Loeffler-Strasse 23c
D-17487 Greifswald

b

Known causes of human hypermethioninemia	Plasma Methionine Concentrations (µM)	Major Clinical Symptoms	Prevalence
Causes			
Genetic			
Methionine adenosyltransferase I/III deficiency	100–1270	Occasional neurological effects	1:28163
Glycine N-methyltransferase deficiency	426–1049	Elevated serum liver enzymes	Rare
S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency	44–784	Elevated serum liver enzymes, myopathy	Rare
Cystathionine β-synthase deficiency	58–1891	Mental retardation, cardiovascular disease	1:300000
Non-Genetic			
Total Parenteral Nutrition (TPN)	64–1005	TPN-associated cholestasis	unknown
Liver Cirrhosis	26–151	Liver failure	unknown

Abb. 1b: Störungen des Methylierungszyklus und daraus resultierende Erkrankungen (Aus: J. Dever, A. Elfarra, 2010).

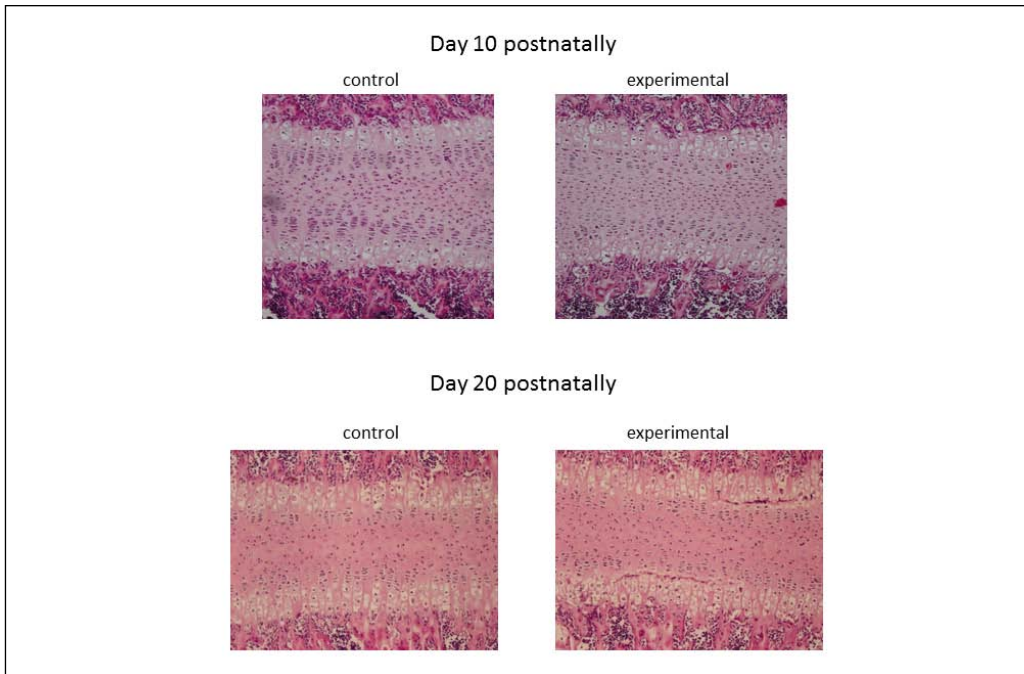


Abb. 2: HE-Färbung der *Synchondrosis sphenoccipitalis* von Ratten an den Tagen 10 und 20 postnatal (x100). Aus: P. Römer et al. (2012).

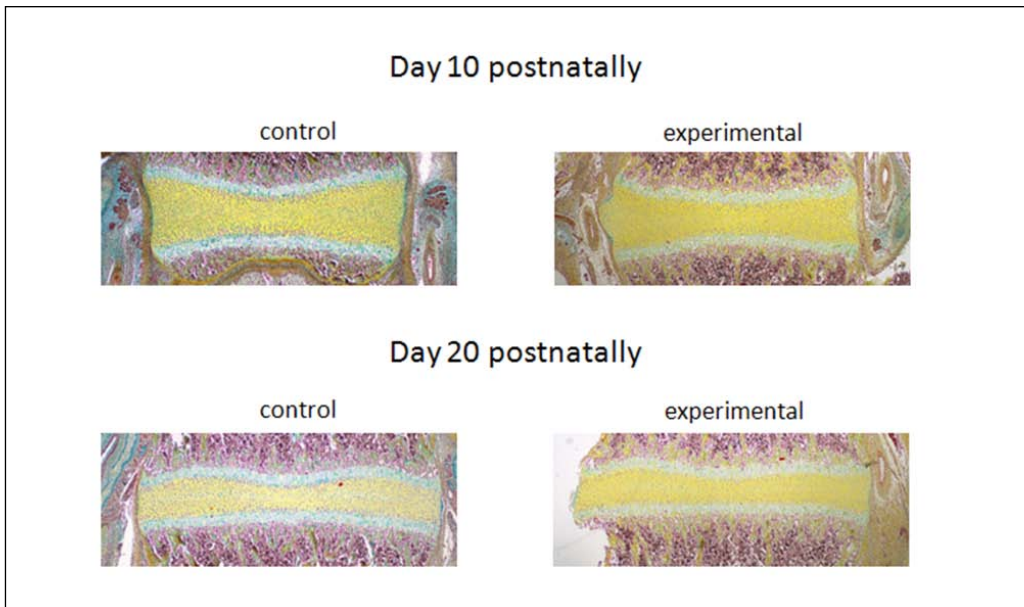


Abb. 3: Darstellung der *Synchondrosis sphenoccipitalis* von Ratten mittels Pentachromfärbung (x20). Aus: P. Römer et al. (2012).

Regulation von Glutathionperoxidase-1 in der Synchrondrosis sphenoccipitalis

Piero Römer, Peter Proff, Christian Kirschneck

Einleitung. Die *Glutathionperoxidase-1* (*Gpx-1*) ist ein ubiquitär vorkommendes *Antioxydations-Enzym*. Es schützt durch Reduktion von Wasserstoffperoxid die Zellen vor oxidativen Schäden. Wasserstoffperoxid hat weiterhin eine wichtige Funktion als *Signalmolekül* in der Induktion chondrogener und apoptotischer Prozesse (Morita et al., 2007; Kim et al., 2010). Ziel der Studie war es zu untersuchen, in welchen Knorpelzonen der *Synchrondrosis sphenoccipitalis* *Gpx-1* exprimiert wird.

Material und Methoden. Für den Versuch wurden acht neugeborene Wistar-Ratten dekapitiert und die *Synchrondrosis sphenoccipitalis* isoliert. Die Gewebe wurden in Tris-gepufferter 10%iger EDTA-Lösung dekalzifiziert und nach Paraffineinbettung mit einer Schnittstärke von 5 µm geschnitten. Der immunhistochemische Nachweis von *Gpx-1* erfolgte durch einen polyklonalen Antikörper.

Ergebnisse. Unsere histologischen Daten belegen, dass die *Gpx-1* vorwiegend in der ruhenden und proliferativen Knorpelzone sowie in der Eröffnungszone exprimiert wird. Hypertrophe Chondrozyten des Blasenknorpels exprimieren hingegen kaum *Gpx-1* (Abb. 1A, B, 2A-C).

Diskussion. Die vorliegenden Ergebnisse belegen, dass *Gpx-1* differenziell in der *Synchrondrosis sphenoccipitalis* exprimiert wird. Die sehr geringe Bildung von *Gpx-1* in der Zone des Blasenknorpels weist darauf hin, dass hypertrophe Chondrozyten einem verstärkten *oxidativen*

Stress ausgesetzt sind, der zu Veränderungen in der *Zellhomöostase* von Knorpelzellen und zur Einleitung apoptotischer Prozesse führen könnte.

Literatur

Kim KS, Choi HW, Yoon HE, Kim IY (2010). Reactive oxygen species generated by NADPH oxidase 2 and 4 are required for chondrogenic differentiation. *J Biol Chem* 285, 40294–40302.

Koretsi V, Proff P, Kirschneck C, Römer P (2014). Expression of glutathione peroxidase I in the sphenoccipital *Synchrondrosis* and its role in ROS induced apoptosis. *Eur. J Orthod* (akzept.).

Morita K, Miyamoto T, Fujita N, Kubota Y, Ito K, Takubo K, Miyamoto K, Ninomiya K, Suzuki T, Iwasaki R, Yagi M, Takaishi H, Toyama Y, Suda T (2007). Reactive oxygen species induce chondrocyte hypertrophy in endochondral ossification. *J Exp Med* 204, 1613–1623.

Autoren

Dr. rer. nat. Piero Römer,
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Proff,
Dr. med. deut. Christian Kirschneck,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

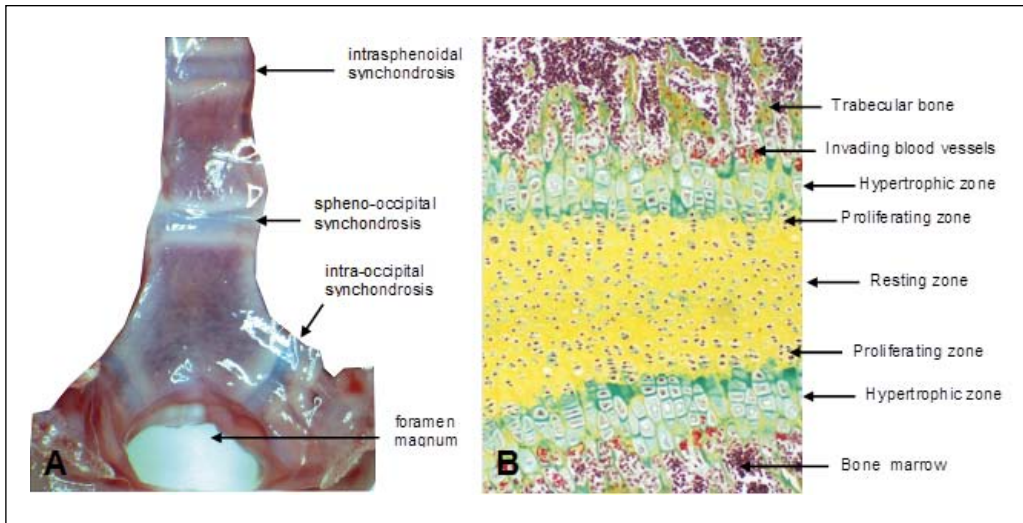


Abb. 1A-B: Synchondrosis sphenooccipitalis. A) Topologische Übersicht über die Schädelbasis einer zehn Tage alten Ratte (×10). B) Histologische Übersicht über die Synchondrosis sphenooccipitalis (Pentachromfärbung, ×100) Aus: V. Koretsi et al. (2014).

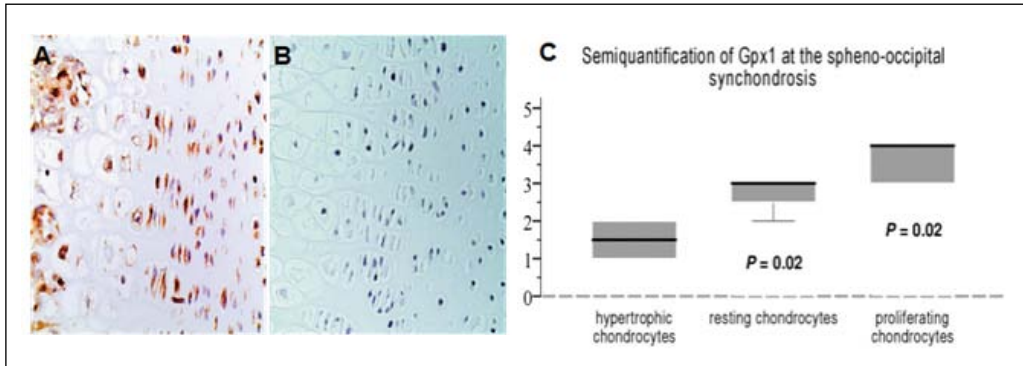


Abb. 2A-C: Nachweis von Gpx-1 in der Synchondrosis sphenooccipitalis. A) Immunohistochemischer Nachweis (Diaminobezidinfärbung) der Glutathionperoxidase-1. B) Negativkontrolle. C) Semiquantitative Bestimmung der Glutathionperoxidase-1 in den einzelnen Knorpeldifferenzierungszone: 0, keine Immunoreaktivität; 1, schwache Immunoreaktivität (< 25% der Zellen); 2, moderate Immunoreaktivität (25-50% der Zellen); 3, starke Immunoreaktivität (50-75% der Zellen); and 4, sehr starke Immunoreaktivität (> 75% der Zellen) Aus: V. Koretsi et al. (2014).

Der Einfluß eines Vitamin B6-Mangels auf die Lebern von säugenden Ratten. Ein teratologisches Experiment

Jens Weingärtner, Piero Römer, Frank Dombrowski, Carmen Wolke, Peter Proff, Oliver von Bohlen und Halbach, Uwe Lendeckel

Zusammenfassung. Weibliche Ratten wurden vom 18. d post conceptionem bis zum 21. d post partal einer Vitamin B6-Defizienz unterzogen und deren Jungtiere am 21.d post partal untersucht. Die Lebern der Jungtiere zeigten sich durch einen akuten *Glykogenmangel*, eine diffuse Fetteinlagerung sowie eine starke Aktivität der *Fettsäuresynthetase* in allen drei Zonen des Leberläppchens aus. Die B6-Mangeltiere zeigten bezüglich der membranständigen *Aminopeptidasen* signifikant erhöhte Enzymaktivitäten als die Kontrollgruppe. Dies ist eine Kompensation für eine verminderte enterale Aminosäureresorption. Somit hat ein Vitamin B6-Mangel schwerwiegende Folgen für den Protein-, Glykogen- und Fettstoffwechsel sowie die Genomaktivität der *Hepatozyten*, offensichtlich bedingt durch oxidativen Stress.

Einleitung. Das Vitamin B6 ist ein *Sammelbegriff* für drei Pyridinderivate: dem Pyridoxin, Pyridoxamin und dem Pyridoxal. Pyridoxalphosphat ist die wichtigste Koenzymform, welche in den meisten Bereichen des Stoffwechsels beteiligt ist, insbesondere an Transaminierungen, Dekarboxylierungen und Dehydrierungen im Aminosäurestoffwechsel. Der Referenzbereich für den Menschen liegt nach (Greiling und Gressner, 1995) zwischen 14,6 und 72,8 nmol/l (3,6-18µg/l). Bezüglich des *Methylierungszyklus* besteht die Hauptaufgabe des Vitamin B6 im Abbau des anfallenden Homocysteins zu Cystathionin mit Hilfe der Cystathioninsyn-

thase. Ein Mangel an B6 könnte diesen Abbau gefährden und eine *Hyperhomocysteinämie* bewirken.

Der Bedarf an Vitamin B6 ist während der Schwangerschaft erhöht. Über einen präventiven Effekt für Gaumenspalten durch Vitamin B6 berichten Jacobsson und Granström (1997). Auf unregelmäßige Aufnahmen von Vitamin B6 weist Bender (1999) hin. Zudem stört ein Vitamin-B6-Mangel den Thiaminstoffwechsel (Nishino und Itokawa, 1977).

Ein physiologisches Problem stellt offensichtlich die kurze Halbwertszeit des Vitamin B6 dar. Von einem Rattenversuch mit restriktiver Fütterung über 14 Tage berichten Weingärtner u.a. (2005). Dabei sank der Vitamin B6 im Blutplasma um 97% bei einem gleichzeitigen Anstieg des Homocysteinspiegels um 89% im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Ergebnisse zeigen, dass das Vitamin B6 bei geringer Halbwertszeit eine starke Hyperhomocysteinämie induziert.

Erhöhte Homocysteinspiegel werden als *Verursacher von Fehlbildungen* angesehen (Copp, 1998. Eskes, 1997. Hol et al., 1998; Pietrzik et al., 1997; Steegers-Theunissen et al., 1993).

Material und Methoden. Im Tierversuch wurden erstgebärende Ratten am 18. Tag post conceptionem bis zum 21. Tag post partal einem Vitamin B6-Entzug (ssniff, food number SO752-E010) unterzogen.

Eine Kontrollgruppe wurde mit einem Rattenaufzuchtfutter (ssniff, VE 100-400, Gruppe K) normal weitergefüttert. Aus jeder Gruppe wurden am 21. Tag post partal jeweils 10 Jungtiere nach Euthanasie beprobt. Für enzymatische Untersuchungen und dem Fettnachweis wurden Leberproben bei -196°C in flüssigem Stickstoff fixiert, für weitere histomorphologische Untersuchungen wurden die Tiere nach von Bohlen und Halbach et al. (2005) perfundiert. Es wurden die Aktivitäten der folgenden membranständigen Enzyme untersucht: Ala = Alanyl-p-Nitroanilid hydrolysierendes Enzym; APN = Amino-peptidase N; PSA = Puromycin-sensitive Aminopeptidase; Leu-pNa = Leuzinamino-peptidase; IRAP = durch Insulin regulierte Aminopeptidase und Ap-B = Aminopeptidase B. Der Fettnachweis erfolgte an PFA fixierten Proben mit einer Sudan III-Färbung nach Romeis (1936), und eine Periodic Acid Schiff-Reaktion erfolgte an Paraffinschnitten nach McManus (1948). Der immunhistochemische Nachweis der Fettsäuresynthetase erfolgte unter Einsatz eines Antikörpers (FAS der Firma BD Transduction Laboratories™ der Firma Leica) im Vollautomaten (BOND Max, Firma Leica) bei Gegenfärbung mit Hämalaun.

Ergebnisse. Von den Versuchstieren wurden die *Lebern* histomorphologisch mit Hilfe der HE- und Sudan III-Färbung sowie PAS-Reaktion untersucht. In den HE-Schnitten waren keinerlei Unterschiede bezüglich des Läppchenaufbaus, Zellen- und Zellkerngröße auffällig. Die Leberläppchen zeigten eine regelrechte Anordnung. Allerdings wiesen die Hepatozyten der B6-Mangeltiere eine schaumige Vakuolisierung auf, die sich auch in den Schnitten bei der PAS-Reaktion wiederholt zeigte.

Mit der PAS-Reaktion waren in der B-Gruppe keine Glykogeneinschlüsse erkennbar. Lediglich im Bereich der Sinusoide waren

PAS-positive Bereiche erkennbar, hierbei handelt es sich um die inkonstanten Basallaminae der sinusoidalen Endothelien. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren fiel im gesamten Bereich des Leberläppchen der Gruppe B ein schaumiges Aussehen auf. Anschließend wurden die Lebern einem Fettnachweis unterzogen (Sudan III). Hierbei zeichneten sich die Hepatozyten der Gruppe B durch eine diffuse aber starke Fetteinlagerung aus. Dabei betraf die Fetteinlagerung das gesamte Leberläppchen (Zone I bis III), wobei die Fetttropfchen kleiner als die Nuclei der Hepatozyten waren. Dagegen zeigten die Hepatozyten der Gruppe K nur kleine gelegentliche Fetttropfchen in der Zone III auf.

Anschließend wurde untersucht, ob die Ereignisse der Fetteinlagerung aufgrund eines älteren Geschehens beruhen, oder ob sie das Resultat einer aktuellen Fetteinlagerung sind. Die Aktivität der Fettsäuresynthetase wurde immunhistochemisch nachgewiesen. Dabei war in der Gruppe K eine deutliche Aktivität besonders im Bereich der Vena centralis erkennbar (Zone III), während die Lebern der Gruppe B diese erhöhte Aktivität im gesamten Leberläppchen aufzeigten (Zone I bis III).

Begleitet wurden diese Ergebnisse der Gruppe B durch eine deutliche Aktivitätszunahme von membranständigen Aminopeptidasen, insbesondere der Leu-pNa, IRAP und Ap-B in den Hepatozyten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dagegen zeigen die Ala, APN und PSA keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Gruppe K.

Diskussion. Ein *Vitamin-B6-Mangel* verursacht vielseitige Veränderungen im Leberstoffwechsel. Dabei waren die fehlende Glykogenreserven und die verstärkten Fetteinlagerungen in den histomorphologischen Untersuchungen besonders prominent. Dieses Ergebnis wurde zunächst nicht erwartet. Desaga (2011) hatte bei

einem ähnlichen Versuch bei einem Vitamin B6-Entzug während der gesamten Trächtigkeit am 21. Trächtigkeitstag starke Glykogeneinlagerungen in den Trophoblastzellen festgestellt. Diese Einlagerungen beruhen darauf, daß die Glykogenphosphorylase das Vitamin B6 als Coenzym benötigt, demzufolge ist der *Glykogenabbau* gestört. Wir hatten erwartet, daß zumindest in der Leber noch Glykogenreste vorhanden sind. Allerdings ist es so, daß die *Glykogensynthetase* das Vitamin B6 als Coenzym nicht benötigt. Jedoch besitzen die unterschiedlichen B6-Derivate z.T. hemmende als auch fordernde Eigenschaften auf die Glykogensynthese. Da aber keines der Derivate zur Verfügung steht, wird auch kein Glykogen gebildet, trotz permanenter enteraler Absorption. Dabei wird die „überschüssige“ Glukose jedoch für die Fettsäuresynthese verwandt. Daß dieser Prozeß aktuell ist (21.d p.p.) und lange anhält, beweisen die hohen Fettsäuresynthetaseaktivitäten.

Die festgestellten Aktivitätssteigerungen der Dipeptidasen Leu-pNa, IRAP und Ap-B waren zunächst nicht vermutet worden. Eine Erklärung dafür findet sich im gestörten *Tryptophanabbau*. Dabei ist die Vitamin B6-abhängige Synthese der Picolinsäure gestört. Die *Aminosäureresorption* im Jejunum wird mit Hilfe der Picolinsäure in Verbindung mit einem Zink-Ion vermittelt. Dadurch vermindert sich die Resorption von Aminosäuren. Sie stehen somit dem intra- und extrazellulären Aminosäurepool nicht mehr zur Verfügung. Dieser Verlust wird anderweitig durch eine vermehrte Enzymaktivität der Dipeptidasen kompensiert.

Schlußfolgerungen. Ein Vitamin B6-Entzug bewirkt postpartal in der Leber einen Zusammenbruch der *Glukoneogenese* und *Glykogenolyse*. „Überschüssige“ Glukose wird durch die Aktivierung der Fettsäu-

resynthetase in Fett umgewandelt und bewirkt eine diffuse kleintröpfige Leberverfettung. Weiterhin kommt es durch die Störung des *Tryptophanstoffwechsels* zu einer verminderten Metabolisierung der Picolinsäure und damit verminderten *Aminosäureresorption*, welche durch eine Aktivierung membranständiger hepatogener Dipeptidasen kompensiert wird. Diese Reaktionsmuster verdeutlichen die Essentialität einer ausreichenden präkonzeptionellen und graviden Versorgung mit Vitamin B6 zur Prävention von Fehlbildungen und Aborten.

Literatur

Bender DA (1999). Non nutritional uses of vitamin B6. Br J Nutr 81, 7-20.

von Bohlen und Halbach O, Hinz U, Unsicker K, Egorov AV (2005). Distribution of TRPC1 and TRPC5 in medial temporal lobe structures of mice. Cell Tissue Res 322, 201-206.

Copp AJ (1998). Prevention of neural tube defects: vitamins, enzymes and genes. Curr Opin Neurol 11, 97-102.

Desaga B (2011). Einflüsse eines Folsäure- und Vitamin B6-Mangels auf die Morphologie der Plazenta und den diaplazentaren Aminosäuretransport der trächtigen Ratte. Med. Diss., Univ. Greifswald.

Eskes TK (1997). Folate and the fetus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 71, 105-111. Greiling H, Gressner AM (1995). Lehrbuch der Klinischen Chemie. 3. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart New York.

Hol FA, von der Put NMJ, Geurds MPA, Heil SG, Trijbels FJM, Hamel BCJ, Mariman ECM, Blom HJ (1998). Molecular genetic of the gene encoding the trifunctional enzyme MTHFD (methylenetetrahydrofo-

late-dehydrogenase, methenyltetrahydrofolate-cyclohydrolase, formyltetrahydrofolate-synthetase) in patients with neural tube defects. Clin Genet 52, 119-125.

Jacobsson C, Granström G (1997). Clinical appearance of spontaneous and induced first and second branchial arch syndromes. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 31, 125-136.

Mc Manus JF (1948). Histological and histochemical uses of periodic acid. Stain Technol 23, 99-108.

Nishino K, Itokawa Y (1977). Thiamin metabolism in vitamin B6 or vitamin B12 deficient rats. J Nutr 107, 775-782.

Pietrzik K, Prinz-Langenohl R, Thorand B (1997). Micronutrients in pregnancy. Z. Geburtsh Neonatol 201, 21-24.

Romeis B (1936). Neue Untersuchungen zur Fettfärbung mit Sudan. Zbl Path 66, 97-104.

Steegers-Theunissen RPM, Smithells RW, Eskes TK (1993). Update of new risk factors and prevention of neural-tube defects. Obstetrical and Gynecological Survey 48, 287-293.

Weingärtner J, Fanghänel J, Bienengräber V, Gundlach KKH (2005). Initial findings on teratological and developmental relationships and differences between neural tube defects and facial clefting. First experimental results. J Craniomaxillofac Surg 33, 297-300.

Autoren

Dr. med. vet. Jens Weingärtner,
Prof. Dr. rer. nat. Oliver von Bohlen und Halbach,
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Universitätsmedizin Greifswald
Friedrich-Loeffler-Strasse 23c
D-17475 Greifswald

Prof. Dr. med. Frank Dombrowski,
Institut für Pathologie
Universitätsmedizin Greifswald
Friedrich-Loeffler-Strasse 23d
D-17475 Greifswald

Dr. rer. nat. Piero Römer,
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Proff,
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

Dr. rer. nat. Carmen Wolke,
Prof. Dr. rer. nat. Uwe Lendeckel,
Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie
Universitätsmedizin Greifswald
Ferdinand-Sauerbruch-Straße
D-17475 Greifswald

Zur Wirkungsweise okklusaler Aufbissbehelfe – Untersuchungen mit kinematographischen und elektromyographischen Verfahren sowie funktionellem MRT (fMRT)

Bernd Kordaß, Rita Lickteig, Sebastian Ruge, Martin Lotze

Einleitung. Okklusionsschienen zählen zu den häufigsten Maßnahmen bei *kranio-mandibulären Funktionsstörungen* (CMD) und anderen funktionellen teratologischen Vorgängen des Kausystems (Al-Ani et al., 2005). Mit ihnen lässt sich, ohne definitive Veränderungen z.B. an den Zahnflächen vorzunehmen, schnell und unkompliziert testen, ob ein Beschwerdebild zahnärztlich-therapeutischen Maßnahmen zugänglich ist. Die Erfahrung zeigt, dass das Eingliedern und Tragen von *Okklusionsschienen* in den meisten Fällen wirksam ist und zu einer *Beschwerdebesserung* beitragen kann (Ommerborn et al., 2010). Dennoch sind die Gründe, warum und wie solche Behelfe wirken, in letzter Konsequenz ungeklärt (Conti et al., 2006). Hintergrund ist, dass wir früher davon ausgingen, dass CMD-Beschwerden zu einem großen Teil durch okklusale Interferenzen verursacht seien – legte doch eine erfolgreiche *Okklusionstherapie* mit Schienen den Schluss nahe, dass die Okklusion des Patienten in der Hauptsache für das Beschwerdebild verantwortlich sei. Neuere Studien zeigen aber ein *multifaktorielles Geschehen*, in denen soziodemographische, psychosoziale, emotional- stressbedingte Faktoren, usw. einen mindestens ebenso wichtigen Einfluss auf das Beschwerdebild haben (Macfarlane et al., 2001). Warum und wie okklusale Schienenbehelfe wirken, wenn die Ursachen für die Beschwerden nicht primär okklusaler Natur sind, bleibt ungeklärt (Carlsson, 2009). Unterschiedliche Mechanismen für den Therapieeffekt werden diskutiert (Tab. 1). Anhand eines

Tab. 1: Postulierte Wirkungsmechanismen von Aufbissbehelfen (nach GE Carlsson, 2009).

Okklusale Äquilibration
Neurophysiologische Effekte auf das Kausystem
Veränderung der Vertikaldimension
Veränderungen der Kondylus/Fossa-Beziehung
Kognitive Effekte bzgl. Wahrnehmung von Parafunktionen
Entlastung der Kiefergelenke
Entspannung der Muskeln des Kausystems
Placebo-Effekte

Fallbeispiels erfolgreicher *Schientherapie*, sowie einer Zusammenstellung von Ergebnissen zur Darstellung zerebraler Effekte mit fMRT sollen die Zusammenhänge näher erläutert werden.

Klinische Untersuchung. Eine Patientin (23 Jahre alt) mit kranio-mandibulären Dysfunktionen klagte über Kopf- und Gesichtsschmerzen, die zeitweilig, überwiegend tagsüber länger andauernd auftraten und seit ca. 3 Monaten stärker werdend persistierten. Die Schmerzintensität wurde auf einer Ordinalskala (0 = kein Schmerz, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz) mit 6 angegeben, die Beeinträchtigung des Wohlbefindens auf einer vergleichbaren Skala mit 4 und die Belastung mit Stress mit 7. Die Patientin gab an, sie würde dazu neigen, manchmal

mit den Zähnen zu pressen und zu knirschen. Klinisch war das *Kiefergelenk* links von lateral druckdolent, im rechten Kiefergelenk konnten Knackgeräusche beim Öffnen und Schließen festgestellt werden. Die Mm. temporales beiderseits, sowie die Mm. masseter beiderseits waren druckdolent; Druckdolenzen zeigten sich auch bei Palpation der Nackenmuskulatur. Der isometrische Test zur Analyse der Betroffenheit des M. pterygoideus lat. war für den rechten Muskel positiv. Die Messung der Schneidekantendistanz SKD aktiv betrug 47 mm, passiv war sie 49 mm. Die maximale Bewegungskapazität war bei Protrusion 9 mm, und bei der Bewegung nach rechts- und nach links lateral jeweils 12 mm. Ein „Gleiten“ beim Okkludieren von einer *zentrischen Okklusion* (RP) in Richtung habitueller Interkuspidationsposition IP konnte klinisch nicht festgestellt werden. In IP gab es okklusale Kontakte in allen Stützzonen, keine okklusalen Interferenzen, jedoch deutliche Anzeichen von *Parafunktionen*: Abschliffe, insbesondere an den Frontzähnen, keilförmige Defekte an den Eckzähnen, sowie Zungen- und Wangenimpressionen. Primärdiagnostisch war das Krankheitsbild überwiegend myogen geprägt mit Parafunktionen. Es wurde eine Aufbisschiene im Oberkiefer zur Stabilisierung des Bisses in zentri-



Abb. 1: Michigan-Aufbisschiene mit strukturierter Okklusionsrelief eingesetzt im Oberkiefer.

scher Kondylenposition (Typ Michigan) angefertigt (Abb. 1). Die Schiene sollte so oft wie möglich getragen, in jedem Fall nachts und zum Essen herausgenommen werden.

14 Tage nach Eingliederung gab die Patientin deutliche Besserung an; die Kopf- und *Gesichtsschmerzen* seien rückläufig und träten nur noch ab und zu auf. Auf der Ordinalskala wurde die Schmerzintensität jetzt mit 2, das Wohlbefinden mit 3 und der Stress eher unverändert mit 6 angegeben.

Zum Zeitpunkt der Eingliederung und 14 Tage post wurden elektromyographische und kinematische Aufzeichnungen der Unterkieferfunktion sowie fMRTs angefertigt.

Instrumentelle Untersuchungen der Unterkieferfunktion. Die Bewegungsfunktion des Unterkiefers wurde mit dem ultraschalllaufzeitbasierten Messsystem Jaw Motion Analyser JMA (Fa. Zebris, D-Isny) aufgezeichnet (Abb. 2 links). Der JMA erfasst die Bewegungen des Unterkiefers dreidimensional unter Berücksichtigung aller Freiheitsgrade (3 translative und 3 rotative) mit Bezug zur Zeit (Messfrequenz: 80 Hz) (Kordaß, 2002). Das Standardmessprotokoll sah vor, dass der Patient den Unterkiefer 3 Mal öffnet und schließt – jeweils aus der habitueller Interkuspidationsposition IP bis zur maximalen Mundöffnung und in die IP-Position wieder zurück (Kordaß et al., 2012). Die IP wurde als Referenzposition für Start und Ziel aller Messungen genommen. Anschließend wurde die Patientin aufgefordert, den Unterkiefer entlang der Zahnreihen nach vorn und zurück, nach rechts und zurück und nach links und zurück zu schieben. Es folgte die Aufzeichnung der Grenzbewegungen in der Sagittalebene (Posselt-Diagramm) und in der Frontalebene – zum Schluss freies Kauen, angewiesenes Kauen nur rechts und nur links mit Gummibär-

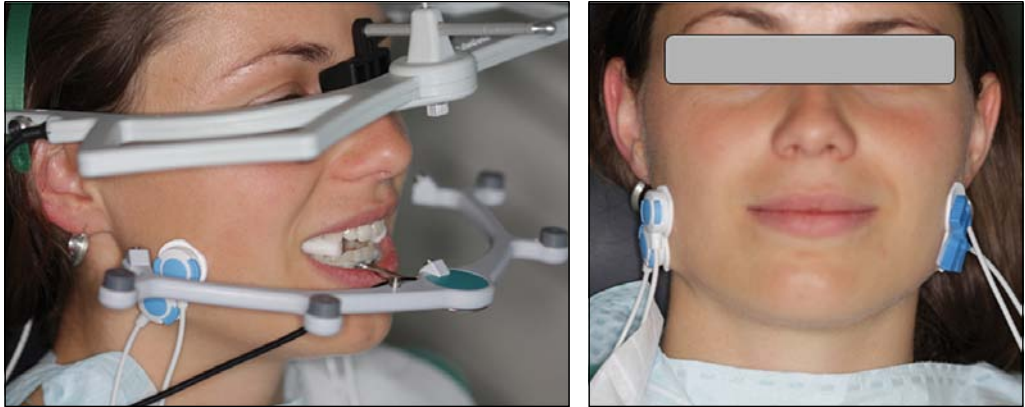


Abb. 2: Ultraschallbasiertes elektronisches Messsystem Jaw Motion Analyser (JMA, Fa. Zebris, D-Isny) und geklebte EMG-Elektroden für die Mm. masseter rechts und links.

chen (Fa. Haribo, Bonn) bis zum Schlucken (Hugger et al., 2013).

Zeitsynchron wurde die *EMG-Aktivität der* Mm. masseter beiderseits registriert. Hierzu waren EMG-Elektroden (Noraxon Dual Electroden, Noraxon, USA-Scottsdale) parallel entlang der Verlaufsrichtung der Mm. masseter auf der tastbar höchsten Erhebung des Muskels beim maximalem Aufbeißen geklebt; die Signale wurden mit dem Messsystem (EMG-8 Bluetooth, Fa. Zebris, D-Isny) abgeleitet (Messfrequenz 1.000 Hz pro Kanal) und im Computer ausgewertet (Software WinJaw, Fa. Zebris, D-Isny). Eine Referenzelektrode wurde postaurikular auf dem Mastoid rechts platziert (Hugger et al., 2012) (Abb. 2 rechts). Die Muskelaktivität wurde vor der kinematographischen Messung standardisiert zunächst in der Ruhelage des Unterkiefers (Ruheschwebelage ohne Zahnkontakte bei entspannter Muskulatur und aufrechter Kopfhaltung) registriert – anschließend in IP-Position (Anweisung: „Aufbiss fixieren, nicht feste aufbeißen“) und in Aufbiss-schienen-Position. Es folgte die Messung der Muskelaktivität bei maximalem Aufbiss in IP und auf Watterollen. Die Signale wurden gemittelt und in der Einheit μV pro Testmessung ausgegeben.

Gegenüber der Messung bei Eingliederung

der Aufbisssschiene zeigte sich 14 Tage post eine deutliche Verringerung der Signalaktivität beider Mm. masseter in Ruhelage als Zeichen einer generellen Entspannung der Muskulatur (Abb. 3, links). Der M. masseter rechts zeichnete sich beim maximalen Aufbiss auf Watterolle bei der Post-Messung durch erhöhte Aktivität aus, was auf eine Erholung und Wiedererlangung von Beißkräften hindeutete (Abb. 3, rechts).

Auffällig war ferner, dass sich die Koordination der Gelenkbewegungen der rechten gegenüber der linken Seite bei habituellen Öffnungs- und Schließbewegungen nach 14-tägigem Tragen der Aufbisssschiene verbesserte. Das „Balkendiagramm“, in dem zeitgleiche Punkte auf den Bewegungsbahnen der Kondylen rechts und links mit einem „Balken“ verbunden waren, zeigte eine deutlich parallelere Balkenführung gegenüber der Ursprungsmessung (Abb. 4). Somit ist durch das Tragen der Aufbisssschiene die Bewegungskoordination beeinflusst worden.

Bei den *Kaubewegungen* (hier angewiesenes Kauen rechts und links) wurden zeitgleich EMG-Ableitungen der Muskelfunktionen aufgezeichnet. Die kinematische Aufzeichnung des Bewegungsmusters am Inzisalpunkt (Kontaktpunkt der unteren,

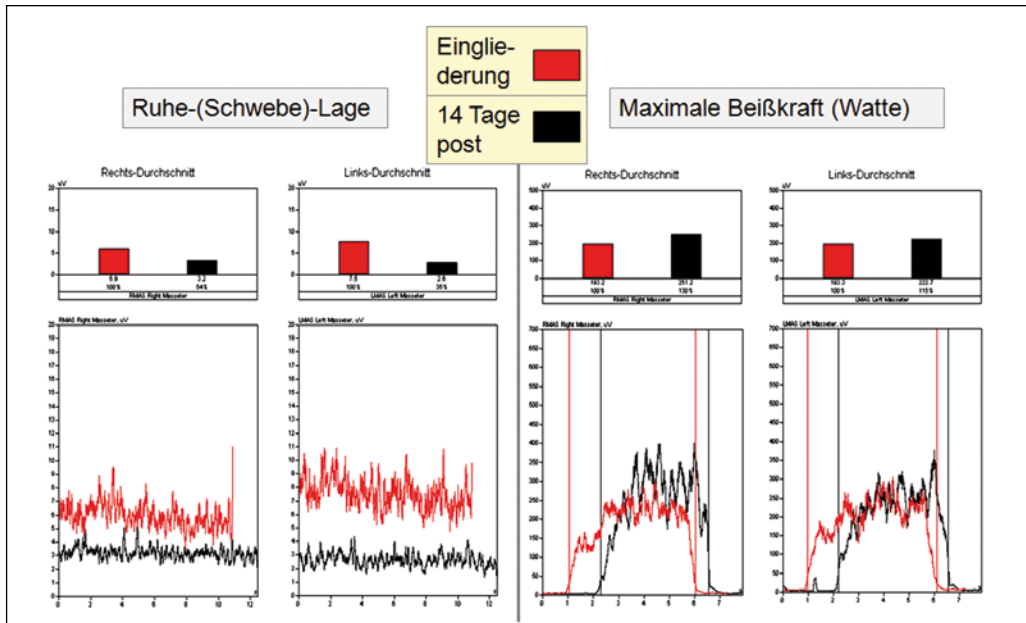


Abb. 3: Auswertung der EMG-Messungen: Auf der linken Seite Reduzierung des Ruhepotentials nach 14 Tagen Tragen der Schiene (schwarze Linie) gegenüber der Ausgangssituation (rote Linie); auf der rechten Seite Aktivitätserhöhung des Signals bei maximaler Beißkraft auf Watterolle insbesondere beim rechten M. masseter.

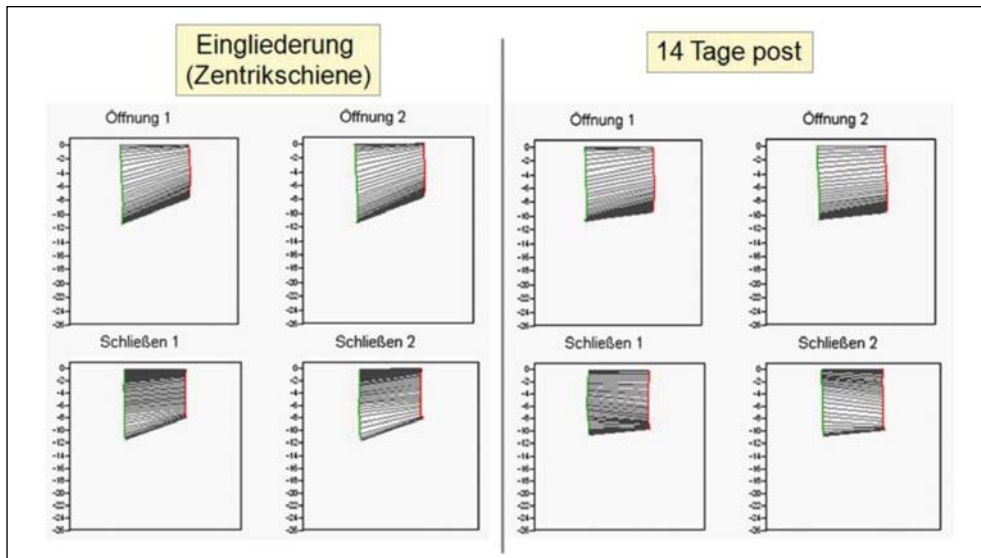


Abb. 4: Balkendiagramme der Öffnungsbewegung bei Eingliederung links und nach 14 Tagen Tragen der Schiene rechts: Die Balken verbinden zeitgleiche Punkte auf den Bewegungsbahnen des rechten und des linken Condylus in Ansicht von kranial (Projektion auf die Horizontalebene, hier: annähernd Frankfurter Horizontale). Deutlich parallelerer Verlauf der Balkenlinien Post gegenüber Prä.

mittleren Inzisivi) Prä zeigte keine Änderungen gegenüber Tragen der Aufbiss-schiene Post (Abb. 5a). Üblicherweise ist der M. masseter rechts beim angewiesenen Kauen auf der rechten Seite etwas stärker als auf der linken Seite aktiv; analog beim angewiesenen Linkskauen. Bei der Mesung war der M. masseter rechts tendenziell inaktiver - die Beurteilung einer Seitensymmetrie war bei Eingliederung der Aufbiss-schiene unklar, deutlich gebessert aber nach 14 Tagen (Abb. 5b). Die Tab. 2 fasst die positiven Effekte durch das Tragen der Aufbiss-schiene zusammen.

fMRT-Untersuchung. fMRT-Messungen wurden am 3 T Scanner (Siemens Verio, D-Erlangen) mit 32-Kanal-Kopfspule mit üblichen Einstellungen durchgeführt (Echo-planar-EPI, TR: 2000 ms. TE: 30 ms, Flip angle: 90°, FOV: 192x192 mm²). Für die genaue 3D-Lokalisierung der funktionellen Signale dienten T1-gewichtete Aufnahmen. Das fMRT-Paradigma bestand im Wesentlichen aus 3 unterschiedlichen motorischen Paradigmen vor und nach 14 Tagen Tragen einer Aufbiss-schiene: Bei dem Paradigma „Okklusion“ sollte der Patienten mit einer vorgegebenen Fre-

Tab. 2: Kinematographisch, elektromyographisch und klinisch registrierte Effekte durch die Aufbiss-schiene.

Verbesserung der Seitenkoordination der Kiefergelenkbewegungen
Reduzierung der Ruheaktivität der Kaumuskulatur im Sinne der Entspannung
Erholung der maximalen Beißkräfte
Verbesserung der Koordination der Muskelaktivität
Schmerzminderung

quenz von 1 Hz den Unterkiefer öffnen und in IP schließen (Tap-Tap-Bewegung); die gleiche Bewegung beim Paradigma „Schiene“ nur mit eingesetzter Aufbiss-schiene. Zusätzlich wurde als Vergleichsmessung auf einen elastischen Ball von 4 cm Durchmesser aufgebissen (Paradigma „Ball“). Alle Paradigmen folgten einem Blockdesign, bestehend aus 5 Ruhe- und 5 Aktionsphasen von jeweils 20 s (10 Scans). Ruhe- und Aktionsphasen wurden farblich mittels eines Beamers eingeblendet. Die fMRT-Daten wurden mit

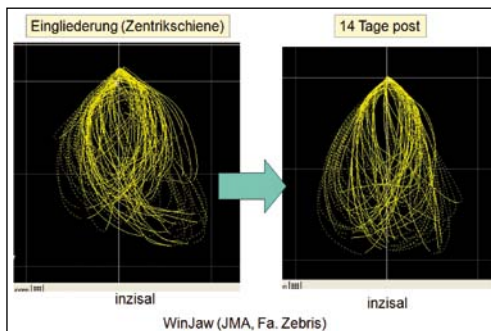


Abb. 5a: Bewegungsmuster der Kaubewegungen (Kaugut Gummibärchen, Fa. Haribo) in Frontalansicht am Unterkieferinzisalpunkt: keine wesentlichen Änderungen im Bewegungsmuster Post gegenüber Prä.

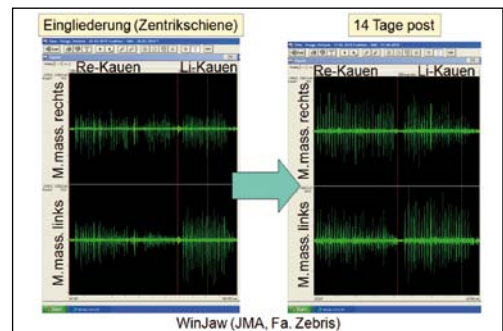


Abb. 5b: Verteilung der EMG-Signal-Bursts bei angewiesenem Kauen rechts und links. Post gegenüber Prä zeichnet sich das EMG-Muster des M. masseter beim angewiesenen Rechtskauen durch stärkere und differenziertere Signale aus als Zeichen einer verbesserten Koordination der muskulären Aktivität.

der Standardsoftware SPM8 (Wellcome Department Imaging Neuroscience, London, UK) ausgewertet. Das Vorgehen im Detail wurde an anderer Stelle ausführlich beschrieben (Lickteig et al., 2013; Lotze et al., 2011).

Zwei besonders *auffällige* und auch in Gruppenstudien *stabile* Befunde, die im Zusammenhang mit den klinischen und instrumentellen Ergebnissen von besonderem Interesse sind, sollen kurz erläutert werden:

In der Differenz der fMRT-Signalintensität (Post-Prä) zeigte sich in beiden Hemisphären eine Reduzierung verbunden mit einer stärkeren Differenzierung der Repräsentationsmuster, was im Sinne einer Ökonomisierung von Bewegungsmustern interpretiert werden kann (Lotze et al., 2011) (Abb. 6).

Zudem ergab sich eine deutliche Reduzierung des BOLD-Signals (Post – Prä) in der Region der anterioren rechten Insula, in der linken posterioren Insula und in der linken Hemisphäre des Zerebellums (Crus I und II). Effekte konnten in der Region Larsell's HVI des Zerebellums und im rechten Gyrus präcentralis (primär motorischer Cortex) gefunden werden (Lickteig et al., 2013) (Abb. 7).

Diskussion. Die Untersuchungen sind ein Beitrag zum Verständnis der *Wirkungsweise von Aufbisschienen* (hier insbesondere Typ Michigan) bei kranio-mandibulären Dysfunktionen (CMD). Viele Patienten geben durch das Tragen solcher Aufbisschienen eine Besserung der Schmerzintensität an, auch ohne flankierende Behandlung mit Schmerzmitteln. Unsere Untersuchungen legen komplexe Zusammenhänge nahe, die mit Verbesserungen des Funktionszustandes des Kausystems einhergehen. Korreliert man die Intensität der geäußerten Schmerzen mit der Koordination der Gelenkbewegung, so kristallisiert sich vor allem eine Region heraus: die anteriore Insula als Region der affektiven Schmerzverarbeitung (Lickteig et al., 2012, 2013; Lotze et al., 2011; Schweinhardt et al., 2006; Craig et al., 2000). Eine den Schmerz provozierende Bewegung ist assoziiert mit aversiven Gefühlen und löst eine Vermeidungsstrategie vor neuen aversiven Reizen aus. Genau dies wird vor allem in der rechten anterioren Insel prozessiert: andere Studien zeigten, dass diese besonders dann aktiviert war, wenn Probanden eine negative Konsequenz antizipieren (Brown et al., 2008). Sie erwarten bei der Bewegung ihres Kiefers, dass etwas Unangenehmes passieren könnte. Eine er-

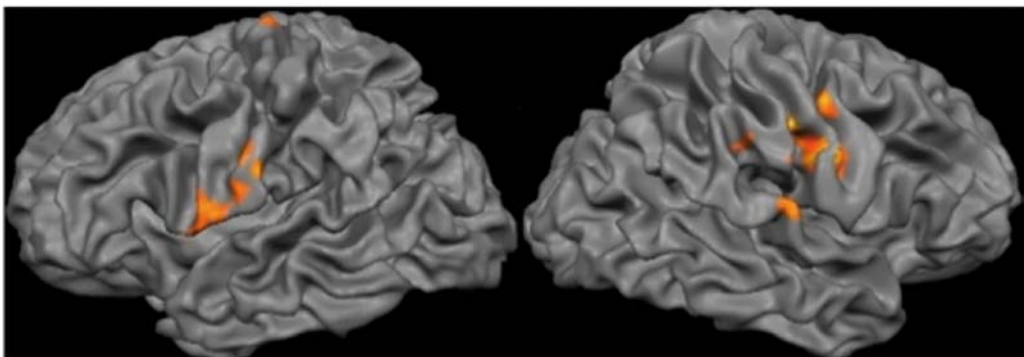


Abb. 6: Reduzierung und stärkere Differenzierung des BOLD-Signals in der Differenz Post-Prä betreffend Tragen einer Aufbisschiene, interpretierbar im Sinne einer stärkeren "Ökonomisierung" der Aufbissbewegung (M Lotze, C Lucas, M Domin, B Kordass, 2011).

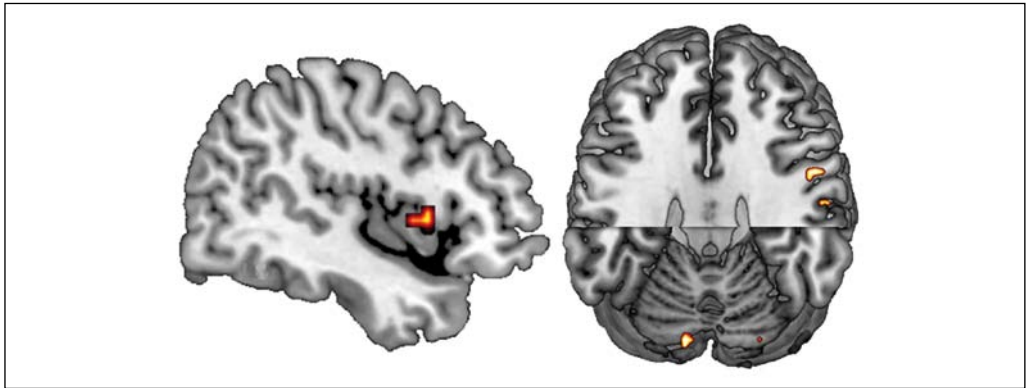


Abb. 7: Im linken Bild Differenzsignalgebung Post-Prä im Bereich der anterioren rechten Insula korrelierend mit der Angabe reduzierter Schmerzintensität in der VAS; Im rechten Bild Differenzsignal Post-Prä im Cerebellum korrelierend Verbesserungen der Rechts-Links-Koordination der Unterkieferöffnungsbe-
wegung im Balkendiagramm (R Lickteig, M Lotze, B Kordass, 2013).

wartete Konsequenz eines *Schmerzenerlebens* bei Bewegung des Kiefers ist also dann besonders hoch, wenn sich der Schmerz auch in der letzten Zeit oft eingestellt hatte. Wenn die Patienten eine Reduktion der Schmerzen nach 2 Wochen Training mit der Schiene erfahren, dann ist genau in der anterioren Insel eine Aktivierungsreduktion zu erkennen.

Aufbisssschienen verändern die *Schmerzwahrnehmung*. Die Schiene hat aber nicht nur einen „Placebo-Effekt“. Mit der posterioren linken Insula sind auch Areale für eine diskriminatorische Verarbeitung des Schmerzes betroffen (Craig, 2003). Die Patientin hat bei unserer Untersuchung offenbar mehr Zutrauen und Sicherheit im „Aufbeißen“ durch das Tragen der Aufbisssschiene gewinnen können. Die *Koordination* der Gelenkbewegungen und der Muskelaktivität bei *Kaubewegungen* besserte sich; es kam zu einer stärkeren Entspannung der Kaumuskeln im Ruhezustand und zu einer Erholung des Beiskraftpotentials. Diese klinischen und instrumentellen Befunde spiegeln die veränderten fMRT-Signale im *Cerebellum* und im primär motorischen *Cortex* als Zeichen geänderter Bewegungskoordination.

Wenn man gesunden Probanden eine Aufbisssschiene individuell anpasst, so kommt es bereits zu einer Verminderung der Aktivität in charakteristischen Hirnarealen, vor allem um die Zentralfurche herum. Dies geschieht gleichermaßen in beiden Gehirnhälften. Diese Reduktion des Aktivitätsmusters, ist Ausdruck einer *Ökonomisierung der Aufbissfunktion* (Lotze et al., 2011). Ähnliche Ökonomisierungen beobachtet man auch nach erleichterten Durchführungen von Bewegungen aber auch nach repetitivem Training. Überdies erkennt man eine zusätzliche Aktivität nicht nur in den kortikalen sensomotorischen Regionen sondern auch in Arealen des Kleinhirns. Der Feinabgleich der Bewegung ist also komplizierter in der *Steuerung*. Und genau in diesen Arealen findet man folgerichtig auch eine Korrelation mit einer Aktivierungsabnahme und einer im Verlauf der Therapie wieder erreichten Symmetrie in der Bewegung der Kiefergelenke. Die Bewegung wird glatter und symmetrischer und der Steuerungsaufwand nimmt ab (Lickteig et al., 2013; Grodd et al., 2001).

Das Tragen einer Aufbisssschiene führt also zu einer Art „*Ökonomisierung*“ der Bewe-

gungsabläufe beim Aufbeißen, vergleichbar mit Trainingseffekten in der Sportmedizin. Durch dieses Training werden die Bewegungen flüssiger, sie werden „sensomotorisch integriert“ (Lickteig et al., 2012). Mit Bissbehelfen wird nicht nur die Gewöhnung an eine neue, biomechanisch optimierte „Okklusion“, sondern auch das *Okkludieren*, also das richtige „Aufbeißen“ und der richtige „Aufbiss“ trainiert. Dabei kommt es vermutlich gar nicht so sehr auf die Art des Aufbissbehelfes, also auf das „Trainingsgerät“ an, sondern auf die richtige Trainingsmethode und, natürlich auch, auf den „Trainer“ selbst, also den Zahnarzt, der den Patienten fachkundig und vor allem überzeugend instruiert und mit ihm den Tragemodus vereinbart. Ziel ist die bessere Koordinierung der *Aufbissbewegung* verbunden mit einer besseren Kontrolle und Wahrnehmung von einem nicht optimalem Aufbissverhalten. Die Muskulatur und die Gelenkbewegung werden gewissermaßen umtrainiert, „belastete“ Muskeleinheiten abgeschaltet und „nicht belastete“ aktiviert (Türp et al., 2002). Das sorgt für „Entlastung“ und wegen der Trainingseffekte – hoffentlich – auch für Nachhaltigkeit und einen Langzeiteffekt.

Schlussfolgerung. Aufbissbehelfe sind wirksame Therapiemittel bei Patienten mit kranio-mandibulären Dysfunktionen (CMD) und anderen funktionellen theratologischen Vorgängen. Die kinemato-graphischen und elektromyographischen Messungen, wie die Untersuchungen mit fMRT zeigen, dass durch *Aufbissbehelfe* gezielte therapeutische wie oralrehabilitative Massnahmen eingeleitet und unterstützt werden können. Besonders vielversprechend sind die Veränderungen der *Bewegungskoordination* im Sinne von Trainingseffekten. Aufbisssschienen unterbrechen nicht einfach nur neuromuskuläre Reflex-mechanismen als eine Art „Fremdkörper“, die eingesetzt werden, um das Kausystem

in diesem Sinne zu „deprogrammieren“, sondern tragen – vorausgesetzt sie sind entsprechend funktionell nach biomechanischen Prinzipien gestaltet – auch zu einer sensomotorischen „Neuprogrammierung“ im Sinne eines gezielten Umtrainierens unphysiologischer Bewegungsmuster bei.

Literatur

Al-Ani Z, Gray RJ, Davies SJ, Sloan P, Glenney AM (2005). Stabilization splint therapy for the treatment of temporomandibular myofascial pain: a systematic review. J Dent Educ 69, 1242-1250.

Ommerborn MA, Kollmann C, Handschel J, Depprich RA, Lang H, Raab WH (2010). A survey on German dentists regarding the management of craniomandibular disorders. Clin Oral Investig 14, 137-144.

Conti PC, dos Santos CN, Kogawa EM, de Castro Ferreira Conti AC, de Araujo Cdos R (2006). The treatment of painful temporomandibular joint clicking with oral splints: a randomized clinical trial. J Am Dent Assoc 137, 1108-1114.

Macfarlane TV, Gray RJM, Kinney J, Worthington HV (2001). Factors associated with the temporomandibular disorder, pain dysfunction syndrome (PDS): Manchester case-control study. Oral Dis 7, 321-330.

Carlsson GE (2009). Critical review of some dogmas in prosthodontics. J Prosthodont Res 53, 3-10.

Kordaß B (2002). Computer-assisted instrumental functional diagnostics--state of development, possibilities, and limits. Int J Comput Dent 5, 249-269.

Kordaß B, Hugger, A, Bernhardt O (2012). Correlation between Computer-assisted

Measurements of Mandibular Opening and Closing Movements and Clinical Symptoms of Temporomandibular Dysfunction. *Int J Comput Dent* 15, 93-107.

Hugger A, Hugger S, Ahlers MO, Schindler HJ, Türp JC, Kordaß B (2013). Movement function of the mandible: A concept for structuring criteria for analysis for standardizing computer-assisted records. *J Craniomandibul Function* 201, 41-53.

Hugger S, Schindler H, Kordaß B, Hugger A (2012). Clinical relevance of surface EMG of the masticatory muscles (part 1): resting activity, maximal and submaximal voluntary contraction, symmetry of EMG activity *Int J Comput Dent* 15, 297-314.

Lickteig R, Lotze M, Kordaß B (2013). Successful therapy for temporomandibular pain alters anterior insula and cerebellar representations of occlusion. *Cephalalgia*, 33, 1248-1257.

Lotze M, Lucas C, Domin M, Kordass B (2011). The cerebral representation of temporomandibular joint occlusion and its alternation by occlusal splints. *Hum Brain Mapp* 33, 2984-2993.

Lickteig R, Lotze M, Lucas C, Domin M, Kordass B (2012). Changes in cortical activation in craniomandibular disorders during splint therapy - a single subject fMRI study. *Ann Anat* 194, 212-215.

Schweinhardt P, Glynn C, Brooks J, McQuay H, Jack T, Chessell I (2006). An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients. *Neuroimage* 32, 256-265.

Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM (2000). Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 3, 184-190.

Brown CA, Seymour B, El-Dereby W, Jones AK (2008). Confidence in beliefs about pain predicts expectancy effects on pain perception and anticipatory processing in right anterior insula. *Pain* 139, 324-332.

Craig AD (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 13, 500-505.

Grodd W, Hulsman E, Lotze M, Wildgruber D, Erb M (2001). Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Hum Brain Mapp* 13, 55-73.

Türp JC, Schindler HJ, Pritsch M, Rong Q (2002). Antero-posterior activity changes in the superficial masseter muscle after exposure to experimental pain. *Eur J Oral Sci* 110, 83-91.

Autoren

Prof. Dr. med. dent. Bernd Kordaß,
Dr. rer. med. Sebastian Ruge,
Abteilung für Digitale Zahnmedizin
Okklusions- und Kaufunktionstherapie
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Universitätsmedizin Greifswald
Walther-Rathenau-Straße 42a
D-17475 Greifswald

Prof. Dr. med. Martin Lotze,
Rita Lickteig,
Abteilung für Funktionelle Bildgebung
Zentrum für diagnostische Radiologie und
Neuroradiologie
Universitätsmedizin Greifswald
Walter-Rathenau-Straße 42a
D-17475 Greifswald

Stichwortverzeichnis

2D-Rekonstruktion	81	Diabetes mellitus	120
3D-Modell	80, 81	Diazoxid	117, 118
3-Säulentheorie der Hand	133	Differenzierung	23, 83, 84, 98, 101, 105, 107, 160
A/WySn-Maus	37, 41, 42	Disruption	16, 21
Alkalische Phosphatase (ALP)	108	Diuretikum	118
Aminopeptidase	151, 152	Doppelbildung	60, 79
Anodontia partialis	56	Doppelhelix	84
Antioxidations-Enzym	149	Doppelkronenprothese	57
Apophyse	137, 138, 139	Dorsum sellae	26
Apoptose	22, 23, 35	Drehmoment	73, 74
Artikulationsfläche	71	Druckdolenz	156
Assoziation	16, 65, 123	Durchblutungsmessung	49, 50, 51, 52
Ätiologie, unklare	15	Dysostose, maxillo-nasale	23, 65
Augmentation	66	Dysostosis cleidocranialis	97, 98, 99, 100, 102, 103
Avitalität	49	Dysplasie, kleidokraniale	23, 105
A δ -Faser	49	Ecchordosis physaliphora	26
B6-Defizienz	151	Einfluss, exogener	35, 41
Beratung, genetische	36	Ektodermaldysplasie	55
Bewegungskoordination	157, 161, 162	Ektodysplasie (EDA1)	22
Biomineralisierungsleistung	98, 101, 102, 103	EMG-Aktivität	157
Blaschkolinie	95	Entwicklungskontrollgen	22
Bolusfunktion	71, 73	Entwicklungsprozess	16, 83
Bone gla Protein	65	Ephrine	22
Bone Sialoprotein	99, 100, 102, 108	Expressionsprozess	19
Brachyzephalie	97, 99	Faktor, endogener	41
Bursa pharyngea	26	Faktor, exogener	15, 17, 21, 29, 33, 37, 41, 50
cDNA-Synthese	99	Faktor, genetischer	16, 18, 21, 22, 29, 31, 32, 41, 47
Cephalothoracopagus monosymmetros	79, 80	Faktor, gestaltbildender	86
Cerebellum	161	Fehlbildung, einfache	16
Chorda dorsalis	26	Fehlbildung, multiple	16
Chordom	26	Fehlbildungshäufigkeit	16, 19
Chromosomenaberration	15	Felddefekt, polytoper	16
Chromosomenanomalie	142	Fettsäuresynthetase	151, 152, 153
Chronobiologie	15, 19	Fibroblast Growth Factor (FGF)-Familie	23, 95, 96
Coenzym	153	Fibula	137, 138, 139
Community Oral Health Worker	59	Fissura sphenooccipitalis	26, 27
Cornea	123, 125	Flechtwerk, getriebemechanisches	129, 130
Deformation	16, 20, 21	Flüssigkeitshomöostase	126
D-Gelenkette	133	funktionelle Magnet Resonanz Tomographie (fMRT)	155, 156, 159 160, 161, 162

Folsäure	37, 38, 41, 45, 47	Holoprosenzephalie	22, 65
forkhead box E1 (FOXE1)	32, 33	Homocystein	145
Freiheitsgrad	72, 73, 74, 131, 132, 156	Homocysteinspiegel	151
Funktionsstörung, kranio-mandibuläre	155, 160, 162	Homöobox Code	84
Fußknochen, akzessorischer	137, 138, 139	Hydroxyappatitquantifizierung	100
Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH)-mRNA	100	Hyperdontie	23, 59, 60
Gaumen, primärer	36	Hyperinsulinismus, kongenitaler (CHI)	117, 118, 120
Gelenkkontakt	129, 133	Hypermethioninämie	145, 147
Gen der Skelettentwicklung	23	Hypodontie	21, 22, 23, 55, 61, 92
Gen der TNF/NFκB-Signalwege	22	Hypodontie, selektive	55
Gen für extrazelluläre Matrix und Adhäsion	23	Hypoglykämie	117, 118, 119, 120
Genese, multifaktorielle	15	Hypohidrose	92
Gen-Gen-Interaktion	29	Hypoplasie, maxillo-nasale	65
Genmutation	15, 95	Hypotrichie	92
Genmutation (MSX10)	55	in vitro-Untersuchungen	43, 53, 97
Genmutation (PAX9)	55	in vitro-Durchblutungsmessung	50, 51, 52
Genomweite Assoziationsstudie (GWAS)	29, 32, 33	in vitro-Technik	15, 28
Gen-Umwelt-Interaktion	29, 33	Infrarot-Thermographie	49
Genwirkung, mechanische	83, 84, 85, 86	Inkongruenz	71, 129
Gesicht	35, 41, 43, 45, 66, 67, 79, 80, 85, 86, 112, 115, 155, 156	Insula	160, 161
Gesichtsschmerz	155, 156	Interferon regulatory factor 6 (IRF6)	23, 31
Gestaltentwicklung	83, 84	Jaw Motion Analyser (JMA)	156, 157, 74
Getriebe, zwangsläufiges	131	Kandidatengenstudie	31
Getriebetechnik	132	Kaubewegung	157, 159, 161
Geweih	141, 142, 143	Kette, kinematische	132, 133
Glukagon	118, 119	Keutel Syndrom	65
Glukokortikoid	107	Kiefergelenk	23, 71, 72, 73, 76, 133, 155, 156, 159, 161
Glukoneogenese	153	Kiemenbogensyndrom	22, 31
Glutathionperoxidase-1 (Gpx-1)	149, 150	Klassifikationssystem	15, 16, 17
Glykogenmangel	151	Klippel-Trénaunay-Weber Syndrom	47, 111, 112
Glykogenolyse	153	Knackgeräusch	156
Glykogenreserve	152	Knochenanomalie	111
Glykogensynthese	153	Knochenkern, enchondraler	27
Glykogensynthetase	153	Knochenmark	123
Grenzfunktion, kraniale	71, 72, 73	Kollektor	123, 124, 126
Gyrus präcentralis	160	Kopfmesoderm	21
Hämangiogenese	125	Kopplungsanalyse	31, 32, 33
Hamartome	95	Langerhans Insel	117
Hepatozyten	151, 152	Laser-Doppler FLOWMETRY (LDF)	49
Hirsch	141, 142, 143	Läsion, vaskuläre	111
Hirschheit	142	Le Fort I-Osteotomie	66, 67

Le Fort II-Osteotomie	66	Next Gen-Sequencing-Technologie	30
Le Fort III-Osteotomie	66, 67	Nichtanlage	27, 55, 56, 57, 61, 92, 112
Leberläppchen	151, 152	Normogenese	15, 132
LEW.IW-Ratte	145	Nutritionsstörungen	49
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	29, 41, 45, 47, 66, 143	Okklusion, zentrische	156
Locus	29, 32, 33, 35, 38	Okklusionsschiene	155
Lymphangiogenese	123, 125	Okklusionstherapie	155
Lymphangiom	111, 123, 124, 125, 126	Oligodontie	22, 55, 61, 92, 93
Lymphflüssigkeit	123	Ontogenese	84, 138
Lymphgefäße	123, 124, 125, 126	Organmodell	41, 42
Lymphkapillare	123	Os trigonum	137, 138
Lymphknoten	123, 124	Ossifikation, chondrale	147
Lymphstamm	123	Ossifikationszentrum	138
Makrodaktylie	111	Ossikel	139
Malformation	16, 25	Osteoblast	23, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 107, 108
Malokklusion	111	Osteokalzin	99, 100, 102, 106, 108
Mandibula	71, 72, 73, 74, 75, 76, 85	Osteokalzin mRNA	108
Mandibulabewegung, freie	71, 72, 75	Osteoklast	98, 105, 106, 107, 108
Matrixgla Protein	65, 66	Osteoklastogenese	98, 108
Mesialbisslage	97	Osteoprotegerin (OPG)	97, 98, 105, 106
Methionin	145	Osterix	106, 108
Methylierungszyklus	145, 146, 147, 151	Pankreatojejunostomie	119
Milchzahnretention	105	Parafunktion	155, 156
Missense-Mutation	106	Pbx-Gen	35
Modelluntersuchung	15, 17	Periodontal ligament cells (PDL-Zellen)	105, 106, 107, 108
Molekularbiologie	15, 18	Phase, empfindliche	17
Morbus Iselin	139	Phase, kritische	17, 41, 36
Morbus Sever	139	Phase, sensible	17, 37
Morphogenese	15, 35, 83, 85, 86, 105	Photoplethysmographie	49, 50
Mosaik, genetisches	95	Phylogenese	84, 137
Mosaik-Mutation	96	Plakode	21
MSX-Genfamilie	22	Plazentaschranke	17, 18, 143
Multiband-Apparatur	111, 113	Pneumatisation	45, 46, 47
Mutation	15, 18, 22, 23, 30, 31, 55, 65, 93, 95, 96, 97, 99, 101, 106, 107, 108, 117, 118, 120, 142	Pneumatisation, primäre	45, 46, 47
Naevus flammeus	111	Pneumatisation, sekundäre	45
Nageldystrophie	92	Polydaktylie	16, 111
Nasenkapsel	45, 46	Positronen-Emissions-Tomographie/Computer Tomographie (PET/CT)	118, 119
Nasennebenhöhle	45, 46, 47	Posselt-Diagramm	74, 156
Nävus sebaceus	95, 96	Präkollektor	123
Nävus, epidermaler	95, 96	Pränataldiagnostik	30
Nävus Syndrom, epidermales	95	Prävention	18, 35, 38, 37, 41, 65, 102, 153

Procarbazin	45, 47	Synovialflüssigkeit	71
Prophylaxe	37, 42	Tagesperiodik	19
Punktmutation	30, 95	Teratogen	35, 36, 37, 49, 66
Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL)	98, 105, 106, 108	Teratogenese	15, 17, 132, 91
Reihenschaltung	129, 133	Testosteronmangel	141
Rekonstruktion	80, 81, 86	TGF α -Familie	23
Retardierung	45	TGF β -Familie	23
Rhinoplastik	66, 67	Tibia	137, 138, 139
Riesenwuchs	111	Tornwaldt Zyste	26, 27
Ringtheorie	133	Transkriptionsfaktor Runx2	23, 97, 101, 105, 106, 107, 108
Risikofaktor	29, 31, 32	Tryptophanabbau	153
Runt-related 2 (Runx2) Gen	23, 97, 101, 105, 106, 107, 108	Typ Michigan	156, 160
Runx2 ^{+/+} -Osteoblast	99, 100, 101	Umstellungsosteotomie, bignathe	113
Runx2 ^{+/-} -Osteoblast	97, 99, 100, 101, 102, 103	Umwelt-Faktor	21
Sandostatin-Analoga (Octreotid)	118, 119	Ursache, multifaktorielle	15
Schädelbasis	25, 26, 27, 81, 150	Variation	25, 59, 60, 129, 132, 133, 134
Schädelgröße	46	Vena centralis	152
Scharnierachse, neuromuskuläre	75	Vitamin B	35, 36, 37, 38, 41, 42, 43
Schientherapie	155	Vitamin B6	37, 151, 152, 153
Schmerzerleben	161	Vitamin B-Substitution	41
Schwellenwerteffekt	31	Vitamin D3	107, 108
Schwellenwertmodell	35, 36	Vitamin K	65, 67
Segmentationsstörung	27	Vorverlagerung, skelettale	66
Sequenz	16, 23, 31, 72, 76, 92, 93, 99	Wachstum, asymmetrisches	138
Signalintensität	51, 52, 160	Wachstumsfaktor-Gen	23
Signalmolekül	149, 84	Wachstumsfaktor VEGF-C	123, 125
Sinus maxillaris	45, 46, 47	Wachstumsfaktor VEGF-D	123, 125
Sonic hedgehog (shh)-Familie	22	Wachstumsstörung	145
Spalte, nicht-syndromale	22, 23, 29	Wachstumsveränderung	19
Spalte, syndromale	23, 29	Wachstumsvorgang	41
Spontanmutation	142	Warfarin	65
Stoffwechselfeld	83	Warfarin Syndrom	65
Störfaktor	141, 142	Wiederholungsrisiko	31, 35, 36, 41
Stress, oxidativer	149, 151	WinSurf 3D-Rekonstruktionsprogramm	45
Strontium	97, 98, 101, 102, 103	Wnt-Expression, ektodermale	35
Strontiumchlorid	102	Wnt-Genfamilie	22
Strontiumranelat	97, 98, 102, 103	Wurfgröße	42
Synchondrosis spenooccipitalis	145, 146, 148, 149, 150	Zahnentwicklung	21, 105
Syndaktylie	111	Zahnmodell	50, 51, 52, 53
Syndrom	16, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 47, 55, 65, 66, 91, 95, 111, 112, 115	Zahnpulpa	49
		Zellhomöostase	149
		Zentralnervensystem	123

Herausgeber

Prof. Dr. med. Jochen Fanghänel
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

Prof. Dr. med. dent. Michael Behr
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Proff
Poliklinik für Kieferorthopädie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

Gestaltung und Druck

kiebudruck+werbung
Ziegelhof 27
17489 Greifswald
www.kiebu.de

Titelbild

Embryo im Somitenstadium
Foto: J. Fanghänel

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- oder Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Wichtiger Hinweis:

Die Medizin und Zahnmedizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Die angegebenen Empfehlungen wurden von Verfassern und Verlag mit größtmöglicher Sorgfalt erarbeitet und geprüft. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ausgeschlossen werden.

Der Benutzer ist aufgefordert, zur Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Verfasser und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung für Schäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entstehen. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf deshalb der vorherigen schriftlichen Genehmigung des Verlages.